



# European Journal of Medicine

Has been issued since 2013.

E-ISSN 2310-3434  
2024. 12(1). Issued once a year

## EDITORIAL BOARD

**Bykov Anatolii** – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation  
(Editor-in-Chief)

**Goncharova Nadezhda** – Research Institute of Medical Primatology RAMS, Sochi,  
Russian Federation (Deputy Editor-in-Chief)

**Anisimov Vladimir** – FSI N.N. Petrov Research Institute of Oncology of  
Rosmedtechnology, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Goswami Sribas** – Serampore College, West Bengal, India

**Ignatov Ignat** – Scientific Research Center of Medical Biophysics, Sofia, Bulgaria

**Manilal Aseer** – Arba Minch University, Ethiopia

**Pogorielov Maksym** – Sumy State University, Sumy, Ukraine

**Razvodovsky Yuri** – Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Semiglazov Vladimir** – FSI N.N. Petrov Research Institute of Oncology of  
Rosmedtechnology, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Semiglazov Vladislav** – First Pavlov State Medical University of St. Peterburg,  
Saint-Petersburg, Russian Federation

**Shah Syed Imran Ali** – Hammersmith Hospital, Department of Surgery and  
Cancer, London, United Kingdom

**Titov Vladimir** – Cardiology Research Complex MH RF, Moscow, Russian  
Federation

**Zaridze David** – Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N.Blokhin  
Russian Cancer Research Center», Moscow, Russian Federation

Journal is indexed by: **CAS Source Index** (USA), **CiteFactor** (Canada), **CrossRef** (UK),  
**EBSCOhost Electronic Journals Service** (USA), **Electronic scientific library** (Russia),  
**Open Academic Journals Index** (USA), **ResearchBib** (Japan), **Sherpa Romeo** (Spain).

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, USA  
20036

Release date 16.12.24  
Format 21 × 29,7/4.

Website: <https://ejm.cherkasgu.press>  
E-mail: [office@cherkasgu.press](mailto:office@cherkasgu.press)

Headset Georgia.

Founder and Editor: Cherkas Global  
University

Order № 27.

European Journal of Medicine

2024

Is. 1

## CONTENTS

### Articles

Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Review) E.D. Adamovich .....	3
Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Technical and Methodical Notes) E. Adamovich, O.V. Gradov .....	37

### Letters to the Editorial Office

A Short Biographical Sketch Dedicated to the 245th Anniversary of the Birth of the Russian Doctor of Medicine Yakov Ivanovich Govorov (1779–1828/1831) A.M. Mamadaliev .....	62
Top-Down Ramanomics Instrumentation Overview: from Quantitative Ramanomics with Deep Convolutional Neural Networks for Intraoperative Point-of-Care Testing Applications to Molecular Optical Laser Examiners. Part I (Bibliographic Review) Th.C. Orekhov, O.V. Gradov .....	68

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA  
European Journal of Medicine  
Has been issued since 2013.  
E-ISSN: 2310-3434  
2024. 12(1): 3-36

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



## Articles

### Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Review)

Evgenii D. Adamovich <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> INEPCP RAS, Russian Federation

#### Abstract

The quality control of glass micro-pipettes is of utmost importance in ensuring the reliability and accuracy of patch-clamp and voltage clamp experiments in cellular electrophysiology. These experiments involve the measurement of electrical currents across cell membranes, and the precision of the micro-pipettes used directly impacts the quality of data obtained. Glass micro-pipettes are commonly used in patch-clamp and voltage clamp techniques to access individual cells. These pipettes are carefully pulled and shaped to achieve the desired tip diameter and resistance, which are crucial parameters for successful experiments. A high-quality micro-pipette ensures a proper seal with the cell membrane, allowing for accurate voltage control and measurement of ion currents. To maintain the quality of micro-pipettes, several factors need to be considered. The glass used should have consistent properties to ensure uniformity among pipettes. The manufacturing process should be carefully controlled to minimize variations in tip size and shape, as these factors affect the success rate of obtaining a stable seal with the cell membrane. Regular quality checks are essential to identify any defects or inconsistencies in the micro-pipettes. This can involve visual inspection under a microscope (as we can say, it is good idea to use the CCD-based lens-less microscopes developed by O.V. Gradov for this aims) to detect imperfections, such as cracks or irregularities in the glass. Additionally, measuring the resistance of the pipettes using appropriate equipment helps ensure they fall within the desired range for specific experimental requirements. By maintaining strict quality control measures for glass micro-pipettes, researchers can enhance the reliability and reproducibility of patch-clamp and voltage clamp experiments. Consistent and accurate results not only contribute to advancing our understanding of cell physiology/electrophysiology but also enable the development of new therapeutic strategies and treatments for various diseases. By ensuring the reliability and accuracy of these tools, researchers can confidently investigate the intricate electrical properties of cells and contribute to scientific progress in the molecular medicine field.

**Keywords:** patch-clamp, molecular medicine, membrane neurobiology, molecular neurobiology, pharmacology, toxicology, cardiology, cardiovascular pharmacotherapy, artificial morphogenesis, morphogenesis models, lab-on-a-chip, organ-on-a-chip, physiome-on-a-chip, human-on-a-chip.

\* Corresponding author

E-mail addresses: [neurobiophys@gmail.com](mailto:neurobiophys@gmail.com) (E.D. Adamovic)

## Предисловие

Данная работа составлена из:

– Студенческого экспресс-обзора (tutorial review) Е.Д. Адамовича, иллюстрирующего широкую применимость методов локальной фиксации потенциала в медицине, в том числе молекулярной медицине, мембранной и молекулярной нейробиологии, фармакологии, токсикологии, кардиологии и кардиоваскулярной фармакотерапии, моделировании нормального и патологического морфогенеза в лабораториях на чипе/системах типа "organ-on-a-chip", "physiome-on-a-chip", "human-on-a-chip";

– Экспериментальной части по материалам микроскопических работ, выполненных инж. ИБХФ РАН/м.н.с. ИХФ РАН/с.н.с. ИНЭПХФ РАН/с.н.с. ФИЦ ХФ РАН О.В. Градовым в прошлые десятилетия на безлинзовой схеме собственной разработки. Литературная правка текста экспресс-обзора (без изменения порядка следования источников), который приводится в первой статье, проведена О.В. Градовым. Для улучшения восприятия экспериментальная часть выделена в отдельную статью.

## 1. Введение

Методы локальной фиксации потенциала широко используются в медицине, начиная с 1980-х гг., в том числе – в биомолекулярной диагностике с 1990-х-2000-х гг. (в зависимости от отрасли) и тераностике (с 2010-х гг.). Области медицинских приложений данной техники эксперимента в настоящее время, как можно судить даже по очень беглому и поверхностному анализу периодики, чрезвычайно обширны и перекрывают более 30-50 % современных направлений медицины.

Мы не сможем затронуть их все, поскольку в задачи настоящей методологической заметки не входит и не может входить полный обзор направлений, однако для небольшого введения в метод эксперимента, а также в целях аргументации целесообразности рассмотрения его применений в медицине и, в особенности, в молекулярной медицине, мы приведем некоторые примеры. Они должны проиллюстрировать целесообразность овладения приемами подготовки патч-пипеток для широкой аудитории владеющих микрометодами клинических медиков ([Brown, Greenberg, 2016](#)) и специалистов по клинической молекулярной биохимии или молекулярной диагностике ([Sperelakis, 1989](#)).

Так, в частности, известны приложения патч-кламп в областях:

– Репродуктивной медицины (патч-кламп сперматозоидов, яйцеклеток, ооцитов, эмбрионов ранних стадий пренатального развития ([Kirichok, Lishko, 2011; Адамович и др., 2018](#)));

– Гематологии и трансфузиологии (при этом примечательно, что существенное число таких работ выпускалось в журналах, в область специализации которых входит молекулярная биология и молекулярная биомедицина ([Teisseyre, 2001; Kaestner, 2015](#)));

– Миологии и васкулярной медицине ([Nakaya et al., 1988; Milone et al, 1994; Boulos et al., 2000](#));

– Кардиологии и кардиоваскулярной фармакотерапии (см. специальный раздел ниже);

– Нейрофизиологии (этому очевидному приложению также посвящён специальный раздел);

– Нефрологии ([Kawahara, 1989](#)), которая является одной из старейших отраслей применения этой техники;

– Исследованиям фоторецепторов, офтальмологии, а также молекулярной физиологии зрения ([Rae, Levis, 1984; Meng, 1999; Walston et al., 2015](#));

– Тропической медицине (например, патч-кламп мембран малярийных плазмодиев для создания таргетных антималярийных средств ([Saggu, Desai, 2018](#)));

– медицинской микологии ([Градов, 2020](#));

– Онкологии (сошлемся на наши пропозициональные тезисы/форсайт-микрообзоры ([Градов и др., 2015b, 2017; Gradov, 2023](#)), так как число частных зарубежных работ в данной отрасли или с использованием патч-кламп-техники в молекулярной онкологии – много более сотни);

– геронтологии и редокс-медицине (сошлемся на наш доклад ([Gradov, 2016](#))) и т.д.

Расширенные инструменты и технологии патч-кламп позволяют регистрировать также отклик при электростимуляции и магнестимуляции живых тканей, в том числе – в моделировании процедур физиотерапии (Wolf et al., 1993; Yasui et al., 1999; Obo et al., 2002; Walston et al., 2015). Отметим, что интеграция электрофизической миостимуляции или нейростимуляции и электрофизиологической патч-кламп-регистрации или патч-кламп-диагностики результатов воздействия (неслучайно много работ в этом русле печаталось в прошлые годы в официальном журнале Американской ассоциации электродиагностической медицины – *"Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine"* (Milone et al., 1994; Boulos et al., 2000)), наводит на мысль о тераностике. Тераностика, в контроле эффективности которой используется патч-кламп, может быть различной – как фармакохимической, так и медико-(био)физической.

Речь может идти о "тераностике" (в широкой трактовке термина) в разных спектральных областях и с различными источниками физических воздействий/сигналов/стимулов или же химической/молекулярной стимуляции, например (в данном списке мы ограничиваемся статьями из топового журнала в области – *Theranostics*, так как иначе мы рискуем быстро увеличить список литературы на несколько сотен единиц):

- оптическая тераностика, в том числе – оптогенетическая стимуляция (Vogt et al., 2021; Liang, Luo, 2021); при этом патч-кламп индицирует эффективность стимуляции (как, например, активность канального родопсина 2 – channelrhodopsin-2, ChR2 – в ранних работах в области оптогенетики, вплоть до использования родопсина в оптогенетическом протезировании зрения);

- ультразвуковая нейромодуляция/модуляция возбудимости нейронов при эпилепсии (Lin et al., 2020) или опосредованная ультразвуком генная терапия с использованием microbubble contrast agents – MBCAs (Sirsi, Borden, 2012), которые могут быть совмещены с имэджингом и методами локальной фиксации потенциала, причем имэджинг с использованием MBCAs (в том числе membrane-derived biomimetic microbubbles) может также быть ультразвуковым (Zhang et al., 2021);

- кальций и ингибиторы кальциевых каналов (Chen et al., 2020; Salgado-Almarino, 2022; Wang et al., 2022; Domingo, Llopis, 2022), что особо важно для кардиологии и цитофизиологии кардиомиоцитов (что примечательно, одновременно с анализом активности кальциевых ионных каналов, можно реализовать времяразрешенный кальциевый имэджинг, который показывает пространственное распределение и распространение кальциевых волн в клетке во времени); это может быть прогрессивно также и в аспекте моделирования тераностики на кардиомиоцитах, получаемых из плюрипотентных стволовых клеток (Ban et al., 2017);

- другие модулирующие активность ионных каналов фармпрепараты, включая проходящие через гематоэнцефалический барьер или доставляемые посредством трофических структур, опосредующих перенос, в том числе глии (Mester et al., 2021; Salgado et al., 2022); в подобных задачах помогает возможность интеграции патч-кламп-инструментария с микрофлюидной и нанофлюидной техникой таргетной доставки препаратов, известная с середины 2000-х гг. (Pearce et al., 2005).

Как можно видеть, большинство цитируемых работ относятся к последним нескольким годам. Это говорит о целесообразности форсайт-анализа применимости методов локальной фиксации по отношению к современным биотехническим и инструментальным предметам исследования или же объектам исследования. Например, новыми трендами являются работы на органоидах и "органах на чипе", моделирующих мозг в экспериментах по преклинической тераностике (Zheng et al., 2023), микрофлюидные и биосенсорные технологии, включая т.н. планарный патч-кламп (Caballero et al., 2022), использование низкоразмерных наноматериалов в данных биосенсорных технологиях, в том числе в "органах на чипе" и поддерживаемых их подложках и микрофлюидных модулях (Guha Ray et al., 2021), использование гибких сенсорных систем в моделировании морфогенеза, гистогенеза и онкогенеза на микрофлюидных носителях (Brooks et al., 2022), использование новейших аптамеров и ксенонуклеиновых конструкторов для воздействия на активность клетки, сказывающуюся на работе ионных каналов и экспрессии канала в целом (Mutreja et al., 2019).

## 2. Результаты и обсуждение

### Приложения в мембранной и молекулярной нейробиологии

Несомненно, с позиций любого пользователя с университетским биологическим или медицинским (включая биомедицинскую инженерию) образованием, очевидно, что патч-кламп является наиболее распространенным методом в области молекулярной нейронауки или молекулярной физиологии возбудимых тканей.

С точки зрения биофизики возбудимых тканей и электроактивных мембран, вполне очевидно, что одним из наиболее востребованных направлений использования методов патч-кламп/локальной фиксации потенциала является нейрофизиология и физиология нервно-мышечных интерфейсов, начиная с синапсов как интерфейсов прямой контактной передачи нейрохимической информации (Tsurusaki et al., 1994; Yoshimura, 2006; Wu et al., 2009; Koga et al., 2010; Kozuka et al., 2016; Linders et al., 2022; Wu, 2023). В силу молекулярного характера передаваемой клетками с использованием нейромедиаторов/нейротрансмиттеров информации, логично, что большинство из данных статей опубликовано в журналах по молекулярной биологии и/или молекулярной медицине (Tsurusaki et al., 1994; Yoshimura, 2006; Wu et al., 2009; Koga et al., 2010; Kozuka et al., 2016; Linders et al., 2022).

С 1990-х гг. по настоящее время подобные исследования активно публикуются в журналах в области молекулярной нейронауки / молекулярной нейробиологии (Taylor et al., 1993; Kuehs et al., 2022). В данных исследованиях анализируются различных по эргичности синаптических связей – например, дофаминэргические синапсы, холинэргические синапсы и т.д. (Akaike et al., 1984; Cook et al., 1987; Matsubayashi et al., 2004). Общеизвестны холинэргические нервно-мышечные синапсы. Поэтому с ранних времён развития техники патч-кламп в медицине данные работы нередко публикуются не в рафинированно нейрофизиологических изданиях, а в таких междисциплинарных изданиях, как "*Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*" (Milone et al., 1994).

Интересно, в журналах типа "Molecular Brain" также не ограничиваются патч-анализом в культурах нейронов или на переживающих слайсах мозга, а включают в спектр изучаемых данным методом объектов также нейроглию, причем не только шванновские клетки, но и астроглию (Ma et al., 2014), которая изучается в технике dual patch / voltage clamp (отметим универсальность двойной техники тем, что она может использоваться для характеристики кинетики открытия-блокирования (гейтинга) ионных каналов в молекулярной биологии клетки, включая коннексины (Beltramello et al., 2002)). Полагаем, что после данного введения можно перейти к прямому рассмотрению тренда патч-кламп исследований в молекулярной биологии, молекулярной биотехнологии, молекулярной медицине и, в частности, молекулярной диагностики.

### Патч-кламп как инструмент молекулярной медицины: разнообразие техник

Общеизвестно, что с раннего этапа развития патч-кламп-техники владение ею рассматривалось не как четко воспроизводимый протокол, доступный любому оператору, а как искусство (достижение гигаомного контакта для регистрации активности одиночных каналов в условиях зашумленности, а также нестабильности участка биомембраны, в реальности, представляет нетривиальную задачу). Как следует из анализа трендов патч-кламп-измерений, публикуемых в журналах по молекулярно-биологической тематике, с утилитаризацией и всё более широким внедрением патч-кламп-техники в скрининговые фармакологические исследования, выполняемые массовыми операторами средней квалификации и не требующие оперирования на уровне одиночных клеток или одиночных ионных каналов, на первое место выходит высокопроизводительный планарный и популяционный метод. Он является высшей стадией развития автоматизации патч-кламп-эксперимента для накопления и *in situ* (или TRT – true real time) анализа статистики регистрируемых при конкретных воздействиях на клетку "событий" срабатывания ионных каналов ("events"). Из последних работ в молекулярно-биологических изданиях по автоматизированному патч-клампу и планарному патч-клампу можно указать, в частности, на (Govorunova et al., 2022; Rosholm et al., 2022; Rapedius et al., 2022; Ridley et al., 2022;

Melgati et al., 2023), но первые работы в этой области, опубликованные в изданиях данной тематики, относятся ко второй половине 2000-х гг. (Dale et al., 2007).

Другим, более прогрессивным для развития науки, но менее распространенным подходом является автоматизация для внедрения новых возможностей и интеграции воздействующих и регистрирующих компонент инструментов в едином устройстве, что является перспективой для развития клеточной тераностики (например – "a patch-clamp device with integrated actuators for cell selection and positioning" (Gong et al., 2009)). Если говорить об истории планарного и многоканального автоматизированного патч-клампа, то нужно указать на то, что не позже середины 1990-х гг. докладывались на конференциях IEEE результаты в области регистрации на уровне одиночных клеток с использованием управляемого персональными компьютерами комплекса электродов или электродных микросборок (Asfour et al., 1996); в первой половине 2000-х гг. созданы индивидуально адресуемые (как минимум, на одну клетку, хотя были попытки фиксации и на одиночном мембранном "патче") планарные патч-кламп-матрицы (Cheung et al., 2002; Hung et al., 2005).

В частности, создавались нанопоровые вариации патч-кламп-матриц и чипов, способных работать на уровне пространственного разрешения меньше, чем размер клеток, на наноуроне – с использованием нанопоровых технологий (см. наш обзор текущего года в выпуске *European Journal of Molecular Biotechnology*). Для нанопоровых структур создавались специальные малошумящие усилители (Wang, Dunbar, 2010), был осуществлен переход к новым композитным пористым материалам (отличным от стандартных полимерных носителей планарного патч-клампа (Sauter et al., 2005)).

Впрочем, развитие планарного патч-клампа, в целом, и нанопоровых методов, в частности, не предполагает использования патч-пипеток и изготовления стеклянных капилляров с заданными параметрами на пуллере или микрокузнице. Поэтому квалиметрия их не требуется. А в квалиметрии нанопор безлинзовая микроскопия в полной мере бессильна, а требуется аппаратура сканирующей электронной микроскопии или сверхразрешающей оптической микроскопии. И по этой причине мы далее не рассматриваем планарные, в том числе – нанопоровые, ответвления технологии патч-клампа для медицины и молекулярных исследований, так как описываемая в экспериментальной секции техника контроля качества капилляров не может быть применена для квалиметрии данных планарных структур.

### **Хеморецепция, фармакология, токсикология**

Отдельным пунктом следует выделить те молекулярно-медицинские приложения патч-кламп, где как локальная фиксация потенциала, так и другие подходы, используются для контроля воздействия различных химических препаратов - фармакологического, токсического или другого действия – на возбудимые ткани и отдельные клетки, реакция которых на данные воздействия сопряжена с откликом ионных каналов. Примеры этого могут быть найдены в молекулярных исследованиях, в частности, в:

– Фармакологическом скрининге (Wonderlin, 1999; Mansell et al., 2014; Inada et al., 2020; Finol-Urdaneta et al., 2023), реализуемом, преимущественно, с использованием инструментов для планарного и автоматизированного патч-клампа (новейшая публикация (Finol-Urdaneta et al., 2023)), если речь не идет о виртуозном искусстве патч-регистрации на уровне органелл, являющихся прямой таргетной структурой для данного препарата (Wonderlin, 1999);

– испытаниях методов анальгезии / наркоза / седации и т.д. (Yoshimura, 2006, 2007; Takeda et al., 2010; Ikeda et al., 2015; Yamanaka et al., 2015); в этом тренде особенно сильно преуспевают японские специалисты (как можно видеть и по вышеприведенному списку цитат);

– Анализе реакции вкусовых рецепторов по отношению к пищевым добавкам и токсинам (Seto et al., 1999); классическим примером этого является регистрация активности метаболитных (активирующих внутриклеточные сигнальные каскады, ведущие к модификации ряда иных белков, в частности - ионных каналов, что изменяет возбудимость синапса, например, через ингибирование нейротрансмиссии либо модулирование либо индукцию постсинаптических реакций) глутаматных рецепторов, в том числе – NMDA-рецепторов, представляющих собой одновременно потенциал-зависимые и лиганд-

зависимые ионные каналы, пропускающие с соответствующей им селективностью (то есть кроме ионов магния и цинка - как блокаторов) положительно заряженные ионы (Adamovich et al., 2017);

– Анализе и моделировании действия различных биохимических конститuentов: аминокислот (Dunne et al., 1990), пептидов (Lorenz et al., 1996), отдельных белков (в частности ферментов (Naziroğlu, 2017)), отдельных нуклеотидов и нуклеотидных последовательностей (Lledo et al., 1994).

### **Применение инструментов патч-кламп в персонализированной медицине и моделировании нормального и патологического морфогенеза**

В персонализированной медицине, требующей применения персонализированной молекулярной диагностики на тканях пациента, активные исследования и, вместе с тем, оживленные дискуссии об использовании методов локальной фиксации потенциала ведутся с второй половины 2000-х гг. – начала 2010-х гг. (Marteau et al., 2007; Szebényi et al., 2011; Vaughan et al., 2011; Denti et al., 2018) по настоящее время, особенно активизировавшись в 2020-х гг., в силу повышения доступности патч-кламп-аппаратуры, повсеместного внедрения техники популяционного и планарного патч-кламп и либерализации круга пользователей техники, склоняющей его в сторону практикующих медиков и лаборантов биомедицинской диагностики (Cianci, Verduci, 2021; Baburina et al., 2021; Silva et al., 2022; Polykandriotis et al., 2022; Reissq et al., 2023; Park et al., 2023; Ioniță et al., 2023; Lechien, 2023; Bacalhau et al., 2024; Kapalla et al., 2024). Об этом может свидетельствовать выборка из нескольких сотен статей, опубликованных в журналах *Personalized Medicine*, *Journal of Personalized Medicine*, *Mount Sinai Journal of Medicine – A Journal of Translational and Personalized Medicine*. Кроме того, в качестве частного тренда, регистрируемого по контент-анализу абстрактов статей и ключевых слов к соответствующим статьям, обращает на себя внимание в последние годы распространение патч-кламп-технологий в области персонализированной регенеративной медицины и стволовых клеток (Alciati et al., 2022; Schwach et al., 2022), моделей искусственных органов или "органOIDов" на чипе (McCain, 2016; Abouzeid et al., 2017; Wongtrakongate et al., 2022), персонализированной ортопедии и имплантологии (Manic et al., 2022), персонализированной тераностики.

Отметим, что первые работы по исследованию морфогенеза моделей тканей (то, что сейчас обычно называют "prototissues" (Mantri, Sapra, 2013; Gobbo et al., 2018; Gobbo 2020; Sparks, 2020; Ramsay et al., 2021; Casas-Ferrer et al., 2021; Layachi et al., 2022; Zhang et al., 2022; Arulkumaran et al., 2023) на оптофлюидных планарных чипах по безлинзовой схеме были реализованы в России на рубеже 2000–2010-х (Verhovcev and Gradov, 2010; Gradov, 2011; Gradoff, 2012) на самодельной схеме на ПЗС-чипе ("лаборатория на ПЗС-чипе", предшествовавшая схеме "лаборатория на КМОП-чипе"), которая была окончательно опубликована (в том числе – в приглашенных переводных репринтных работах в журнале "Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine") в 2011–2013 гг. (Notchenko, Gradov, 2011, 2013a, 2013b; Gradov, Notchenko, 2012a, 2012b). В части приведенных в списке работ в качестве тестовых образцов для оптофлюидного анализа реакции с диффузией на чипе использовались "prototissues" и метастабильные динамические мембраны. Проблема имплементации локальной фиксации потенциала на "prototissues" до настоящего момента является нерешенной в зарубежной науке, поскольку для этого, прежде всего, необходимо создание электрофизиологически активных "prototissues" (а в случае использования модельных везикулярных "protocells", а не обычных клеток – как в стандартной тканевой инженерии, данная задача нередко подразумевает создание активных мембран, корректное встраивание ионных каналов, подбор ионного состава среды и везикулярного содержимого и т.д.). Авторы работ x (Verhovcev, Gradov, 2010; Gradov, 2011; Gradoff, 2012; Notchenko, Gradov, 2011; Notchenko, Gradov, 2013a; Notchenko, Gradov, 2013b; Gradov, Notchenko, 2012a; Notchenko, 2012b) декларируют наличие технического задела в данной области с 2007 года, в частности – приборостроительного задела в области реконструкции и автоматизации оборудования для электрофизиологических измерений на таких системах, но не биохимического задела для этих исследований.



## Приложения в кардиологии и кардиоваскулярной фармакотерапии

В разных медицинских изданиях можно найти многочисленные публикации о применении patch-clamp в кардиологии ([Chiamvimonvat, Yatani, 1998](#); [Zhang et al., 2014](#); [Yang et al., 2014](#)), а на конференциях по биомедицинской инженерии с начала 1990-х гг. по 2000-е гг. активно велись дискуссии о кастомизации установок локальной фиксации потенциала (patch-clamp) для нужд кардиологии и кардиоваскулярной фармакотерапии ([Zeng et al., 1993](#)).

Это хорошо вписывалось в тогдашний тренд НИОКР по созданию и испытанию новых систем сбора данных для экспериментаторов в области мембранной биологии, в том числе – patch-clamp ([Xu & Qu, 1993](#)). В изданиях по молекулярной биологии/молекулярной и клеточной биохимии работы на кардиомиоцитах особо активно публикуются со второй половины 1980-х гг. (см. например: ([Vogel, 1989](#); [Wahler, Sperelakis, 1989](#))) по настоящее время ([Verkerk et al., 2017](#); [Pölonen et al., 2020](#); [Ismaili et al., 2020](#)). В изданиях по молекулярной и клеточной кардиологии известные авторам работы обнаружены со второй половины 1980-х гг. ([Schubert et al., 1986](#); [Schubert et al., 1987](#)). То есть для кардиологии этот метод может считаться хорошо практически валидированным и укорененным в практике, а по сути – классическим инструментом времязрешенного анализа активности ионных каналов мембран, в частности, ответственных за автоматизм сердца и возникновение аритмий.

Из экспериментов, моделирующих кардиотерапевтические условия, может быть интересным сообщение о регистрации в условиях гипербарической оксигенации ([Jamieson, MacDonald, 2002](#)), которая используется при ишемической болезни сердца, аритмии, гипертония, атеросклерозе и ревматических поражениях сердца.

В персонализированной медицине и пациент-специфичной фармакологии в кардиологии, по определению, требующей диагностики на уровне конкретных клеток от конкретного пациента или группы лиц, "патч-кламп-тренд" укоренился сравнительно недавно – 15-20 лет назад. В силу этого, большое количество пропозициональных работ по данному подходу мы видим не в периодических изданиях, а в книгах ([Siest et al., 2008](#); [Krummen et al., 2010](#); [Sachse, 2010](#); [Towbin, Vatta, 2010](#)). До массового пользователя – клинического биомедика эти методы не дошли, как и подходы пациент-специфичного моделирования и фармакогеномики (в рамках которых использование патч-кламп-техник становится осмысленным и прогностически ценным).

В России ранее нами были инициированы исследования по спектральному анализу данных/регистрограмм чужих патч-кламп-экспериментов в "кардио-тренде" во второй половине 2010-х гг. Поскольку качественных для данной цели установок эксперимента в доступе у нас не имелось (мы пытались запустить экспериментальную активность на стенде самодельной сборки, состоящем из компонент, закупленных за свой счёт на e-bay и в разорявшихся лабораториях НИИ РАН/РАМН/РАСХН после 2013 г.), проверку данных гипотез мы производили на чужих данных, находившихся в открытом доступе. Поэтому мы, надеясь на дальнейшие зарубежные контакты, которые могли бы позволить нам в данном направлении экспериментально продвинуться позже, публиковали лишь тезисные работы по данному направлению, когда, исходя из анализа чужих данных, виделось, что различия спектров сигнала для контроля и опыта или различных подопытных групп достоверны.

Например, нами было предложено использование патч-кламп-спектроскопии для функционально-лимфологической микродиагностики ([Градов, Адамович, 2017а](#)), использование патч-кламп-спектроскопии для задач цитозлектрофизиологического контроля коррелятов острых коронарных событий ([Адамович, Градов, 2017](#)) и диагностики атеросклероза в лонгитюдинальных выборках данных ([Градов, Адамович, 2017б](#)). Также было предложено использование в кардиоваскулярной фармакотерапии (опубликовано позже ([Адамович, Градов, 2023](#))), однако в настоящее время это является общепринятой практикой клеточного тестирования фармпрепаратов и не обладает уже к текущему периоду принципиальной новизной.

Несложившийся, в силу нелогичного корыстного поведения российской администрации, многолетний международный проект (ограничившийся двумя достаточно краткими визитами части участников в ФРГ в 2017–2018 гг.) не предоставил возможности для валидации широко трактуемых клеточно-кардиологических/мембранно-электрофизиологических явлений, наблюдавшихся различными авторами в разных

экспериментах и требовавших повторения НИОКР на собственной базе, с возможностью создания новых устройств и компонентов установки по ходу эксперимента (Gradov, 2018). Однако в то время мы не смогли добиться соответствующих задаче технических возможностей, а публикации "сырых" предварительных данных, являвшихся, скорее, оценкой наличия указанных феноменов в экспериментальных выборках данных, чем метрологически точной (и самодостаточной для машинного обучения) доказательной и статистической базой, хотелось избежать. Поэтому на данный момент тезисное изложение соответствующих идей только в цитированных кратких сообщениях не может являться основанием для обсуждения, биомедицинского цитирования и, тем более, практического внедрения - поскольку в них не содержится достаточного количества опытных данных и результатов их обработки.

Реализация наших прогрессивных некогда идей (Е.Д. Адамович и др.) в данной области, в силу деградации инструментальной базы науки в России в условиях международных санкций, отложена на неопределенный срок. И мы не возражаем, если кто-либо из читателей начнёт автономную работу в данной области, независимо от нас. В следующей части данной статьи будет проиллюстрирована применимость одного метода, попутно разработанного для анализа качества патч-пипеток, что, несомненно, является менее, чем 1/10 от общего проделанного объёма работ и менее, чем 1/30 от запланированного объёма работ, относящихся как к новым техникам и комбинированным методикам (см. следующий раздел), так и к исследованиям на клетках и их моделях (по эквивалентным схемам) с конкретными целями.

### **Комбинированные методики**

В медицинском эксперименте нередко используются нетрадиционные техники патч-кламп (Sachs, 1988), которые институционализируются лишь через десятилетия. Кроме того, как в молекулярной биологии, так и в клеточной медицине патч-кламп нередко сочетают с:

- Визуализацией методами микроскопии IR-DIC (дифференциального интерференционного контраста в инфракрасной области) (Xia et al., 2008), которая сама является экзотической техникой (например, микроскопия дифференциального интерференционного контраста в ближнем инфракрасном диапазоне используется для контроля качества микроэлектроники и кремниевых биочипов с несколькими слоями, так как в инфракрасной DIC-микроскопии кремниевые пластины становятся прозрачными для длин волн ближнего инфракрасного электромагнитного спектра, что позволяет выполнять измерения на границе раздела пар связанных пластин (Ku et al., 2013; Ku et al., 2013b)).

- Методами зондовой и атомно-силовой микроскопии, причём кантилевер нередко работает в роли механического стимулятора клеток (Upadhye et al., 2011). Методами мультифизики мы могли бы промоделировать также стимуляцию и регистрацию комплементарных сигналов в ходе патч-кламп-эксперимента для таких методов зондовой микроскопии, как физические/электробиофизические (такие, как SVM – scanning voltage microscopy, EFM – electrostatic force microscopy, CAFM – conductive atomic force microscopy, SCM – scanning capacitance microscopy, PFM – piezoresponse force microscopy), химические и электрохимические (в частности, такие, как CFM – chemical force microscopy, ECSTM – electrochemical scanning tunneling microscope и SECM – scanning electrochemical microscopy, SPE - scanning probe electrochemistry и методики "ионного" картирования/"ионной" микроскопии, включая SICM – scanning ion-conductance microscopy), микрофлюидные/микрогидродинамические методики для анализа текучести и подвижности цитоплазмы и внеклеточной среды (такие, например, как FLUIDFM – fluidic force microscopy) и т.д. Данная программа исследований была начата в 2010-е гг., однако до ликвидации группы и слияния институтов мы успели провести только одну простую модель в рамках работы одного из студентов, оплата труда которого происходила вскладчину (из-за отсутствия ставок), из личных средств.

- Анализом на микрофлюидном чипе (нередко сами каналы, заменяющие патч-пипетки, на которых достигается гигаомный контакт, выполняются в составе микрофлюидного чипа с контролируемой выходной апертурой каналов (Chen et al., 2009)). Нашей группой был предложен и, в определенной мере, реализован подход безлинзовой

визуализации на оптофлюидном чипе. В работе (Градов, 2017) "спроектирован чип, позволяющий одновременно регистрировать электрические, редоксметрические и оптические переменные с ...временным разрешением". Там же "инициировано создание базы данных состояний...", "...начато краудсорсинговое тестирование алгоритмических решений", а также предложен ряд "корреляционных моделей для... их идентификации...". К сожалению, как было показано при дальнейшем тестировании этой системы, несмотря на расчетную корректность конструкции чипа, валидированность стадий анализа локализации и колокализации положения патч-пипетки и редокс-чувствительных, рН-чувствительных или потенциал-чувствительных (Fernandez, Fromherz, 1977; Fromherz, Müller, 1993; Kuhn et al., 2004; Braun, Fromherz, 2004; Hinner et al., 2004; Hinner et al., 2006; Maher et al., 2007; Bognár et al., 2010; Ng, Fromherz, 2011; Seemann et al., 2012; Fiala et al., 2020; Fiala et al., 2022; Dilmetz et al., 2023; Laguta et al., 2024) красителей, а также хороший результат тестирования алгоритмики, применимость конкретно для заявленных целей не прошла валидацию, в силу оптико-резольвометрических ограничений. Измерения флуоресценции на уровне ультраструктуры и позиционирования микропипетки с соответствующей точностью достигнуты не были (при хуже, чем микронной точности доступных тогда КМОП-сенсоров и отсутствии тонких оптоволокон, как в СБОМ), а микроэлектромеханических (MEMS) или птихографических систем для сверхразрешения в условиях РФ произвести специально под эту задачу и в условиях материально-технического обеспечения, ведшегося за собственный счет авторов, не представлялось возможным. Зашумление, обеспечиваемое промышленными сетями предприятия РАН 1970-х, несмотря на клетку Фарадея и алгоритмы согласованной фильтрации сигнала и шумоподавления, оказалось фатальным для столь тонких субклеточных задач. Большие деформации стекла на конце пипеток, делавшихся на самодельном нагревателе-пуллере, приводили к нарушению целостности клеток и непредсказуемым для качества сигнала изменениям свойств контакта (что, видимо, не требует объяснений, так как влияние емкости и импеданса на качество патч-кламп-регистраграмм досконально изучено уже к началу-середине 1990-х гг. (Zhou et al., 1990; Cao et al., 1993)). На этом непреодолимом комплексе препятствий нами были завершены попытки низкобюджетной реализации патч-кламп-установок (после этого критического эпизода был осуществлен переход от стратегии краудсорсинга к международному фандрайзингу, о неуспешности которого писалось выше). Неуспешность изготовления пипеток на самодельных установках привела к необходимости работы над квалитетрией пипеток, описывающейся в слеующей части статьи. За отсутствием полноценных микроструктурированных капилляров на чипах, группе пришлось использовать собственную микрофлюидику патч-пипеток и разрабатывать приспособление для интерферометрического контроля капиллярных микроинъекторных манипуляций и измерений с использованием патч-капилляров/патч-пипеток на планарном чипе на диапазоне толщин от 50 до 10000 ангстрем под разными углами (Градов и др., 2017b) на базе классического вертикального заводского микроинтерферометра МИИ.

– Капиллярным электрофорезом напрямую в патч-пипетке (Orwar et al., 1996; Jardemark et al., 1997; Farre et al., 2001), а также интеграцией капиллярного электрофореза в патч-пипетке с масс-спектрометрическим детектированием (Aerts et al., 2014; Gradov, Gradova, 2015, 2021; Choi et al., 2021). К слову, отметим, что это явилось основой для разработки первых методов "масс-патч-клампа" (Gradov, Gradova, 2015; Gradov, Gradova, 2015, 2021), одним из высших достижений которого является масс-спектрометрический анализ одиночных лизосом (см. работу (Zhu et al., 2021), в которой была процитирована и наша пионерская публикация (Gradov, Gradova, 2015)), на данный момент сохраняющий свою актуальность в аспекте использования патч-пипеток для комбинирования с другими методами анализа (хотя вершиной является интеграция уровня "automated whole-cell patch-clamp, lysosomal patch-clamp, and solid supported membrane-based electrophysiology" (Bazzone et al., 2023)). Если говорить не о популяционном патч-клампе для множества клеток, стохастически распределенных на пористой плоскости планарного патч-кламп-сенсора, а об интеграции различных омических исследований одиночной клетки (т.н. "single cell omics", например – proteome, transcriptome and metabolome of single cell (Rossier et al., 2004)), то использование патч-кламп-пипеток является неизбежным, а значит качество пипеток

должно контролироваться с вычужающей скрупулёзностью (Rossier et al., 2004). Это и является предметом настоящей статьи по безлинзовой квалиметрии патч-пипеток.

– Интракапиллярной полимеразно-цепной реакцией – "patch-clamp RT-PCR method", в том числе на уровне генетики и профилирования экспрессии генов в одиночных клетках – "patch-clamp recordings and single-cell RT-PCR" (Lambolez et al., 1995; Lambolez, Rossier, 1996; Tsuzuki, 1998; Schmid et al., 1998; Rabe et al., 1999; Sucher et al., 2000; Tsuzuki et al., 2000; Alsbo et al., 2001; Seifert et al., 2002; Nissant et al., 2004; Koizumi et al., 2004; Griffith et al., 2006; Luo et al., 2012).

– Флуоресцентными микроскопическими и микроспектрофлуориметрическими методиками контроля активности ионных каналов, в том числе – с использованием рХ-чувствительных и потенциал-чувствительных красителей/меток/зондов (Remillard, Yuan, 2004; Robinson et al., 2005; Alexandrov et al., 2015).

### Терминологическое примечание

Автор специально приводит англоязычное написание данной техники, а не только "транслит-версию" на русском языке, поскольку было получено слишком много вопросов о применении транслитерации "патч-кламп" в ранних инструментальных работах нашего коллектива с 2013 года (Александров, Градов, 2014) и в наиболее фундаментальных или фиксирующих приоритет в области патч-кламп-спектроскопии и её приложений работах с 2015 года (Градов, 2015; Градов, 2016; Орехов, Градов, 2016; Александров, Градов, 2017) на русском языке.

Тем не менее, мы уверяем коллег в конвенционности применяемой транслитерации, так как уже достаточно давно институты РАН, такие, как Институт Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова – ИЭФБ РАН [<https://www.iephb.ru/tag/patch-clamp/>] и Институт Биоорганической Химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова – ИБХ РАН [<https://www.ibch.ru/about/research/projects/1784>] используют данное название (патч-кламп), в частности, в силу большей благозвучности в русском произношении, чем с буквой "э". Достаточно существенная часть крупных поставщиков научного оборудования в РФ также использует термины "патч-кламп", "патч-пипетка" и т.д. [<https://azimp-micro.ru/product/elektrofiziologiya/patch-klamp/>; <https://dia-m.ru/catalog/lab/mikromanipulyatory-mikroinektory-mikrodissektory/filter-sitevendorid-is-rwd/>; [https://biotechnologies.ru/catalog/\\_patchclamp.html](https://biotechnologies.ru/catalog/_patchclamp.html)].

Для надежности понимания российским читателем, мы приводим также устоявшийся (на уровне российской "википедии") термин: "методы локальной фиксации потенциала".

### Литература

Адамович, Градов, 2017 – Адамович Е.Д., Градов О.В. Патч-кламп-спектроскопия как метод цитозлектрофизиологического контроля для профилактики коррелятов острых коронарных событий // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. 6(S4): 10.

Адамович, Градов, 2023 – Адамович Е.Д., Градов О.В. Планарный патч-кламп и методы патч-кламп-спектроскопии в фармакотерапии [Краткое сообщение] // *Терапия*. 2023. 9(8(приложение)): 10.

Адамович и др., 2018 – Адамович Е.Д., Градов О.В., Яблоков А.Г. Патч-кламп-спектроскопия ооцитов // *Гены и клетки*. 2018. 13(2-1): 37-38.

Александров, Градов, 2014 – Александров П.Л., Градов О.В. Конвенционные патч-кламп-автоматы с обратной связью для многофакторных лабораторий на чипе с использованием интерфейсов вычислительных машин реального времени // *Биотехносфера*. 2014. 3(33): 13-17.

Александров, Градов, 2017 – Александров П.Л., Градов О.В. Роль ионных каналов в биогеохимической эволюции таксонов и феноетическая систематика с использованием библиотеки ключей, основанной на фингерпринтинге баз регистрограмм патч-кламп-спектроскопии в условиях, моделирующих геохимическую среду. Часть I. // *Труды БИОГЕЛ*. 2017. 26: 85-101.

Градов, Адамович, 2017a – Градов О.В., Адамович Е.Д. Использование патч-кламп-спектроскопии как техники функционально-лимфологической микродиагностики // *Трансляционная медицина*. (Приложение 3). 2017: 14.

Градов, Адамович, 2017b – Градов О.В., Адамович Е.Д. Патч-кламп-спектроскопия как метод диагностики атеросклероза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. 6(S4): 19-20.

Градов и др., 2017a – Градов О.В., Скрынник А.А., Яблоков А.Г. Онкоиммунологические аспекты органеллографической патч-кламп-спектроскопии как инструмента диагностики // *Успехи молекулярной онкологии*. 2017. 4(4): 136.

Градов и др., 2017b – Градов О.В., Насиров Ф.А., Скрынник А.А., Яблоков А.Г. Простое методическое приспособление для микроинъекторных манипуляций и измерений на электроморфологическом чипе при микроинтерферометрическом контроле интерфейсных и мембранных процессов на диапазоне толщин от 50 до 10000 ангстрем под разными углами // *Морфология*. 2017. 11(4): 7-17.

Градов, 2015 – Градов О.В. Многофакторная патч-кламп-спектроскопия как метод характеристики сигнальных систем растений и источник комплементарных систематических дескрипторов для биохимической таксономии с привязкой к биогеографическим картам и феноспектральной ауксанометрии / В сб.: *Сигнальные системы растений: от рецептора до ответной реакции организма*, 2015. С. 79-81. Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, СПб.

Градов, 2015 – Градов О.В. Многофакторная патч-кламп-спектроскопия как метод анализа процессов сигнализации и регуляции клеточных функций ионными каналами // *Цитология*. 2015. 57(9): 625-626.

Градов, 2015b – Градов О.В. Патч-кламп-спектроскопия как потенциальный инструмент диагностирования в молекулярной онкологии и анализе активности ионных каналов как вероятных молекулярных мишеней // *Успехи молекулярной онкологии*. 2015. 2(4): 66.

Градов, 2017 – Градов О.В. Совмещение ядерно-каналомной патч-кламп-спектроскопии и молекулярной цитогенетики на чипе – программный подход // *Молекулярная диагностика*. 2017. 2: 447-448.

Градов, 2020 – Градов О.В. Микологическая патч-кламп-осмометрия и патч-кламп-зимография // *Современная микология в России*. 2020. 8(6): 404-406.

Орехов, Градов, 2016 – Градов О.В., Орехов Ф.К. Корреляционная патч-кламп-спектрометрия ионных каналов – сочетание спектрального анализа электрофизиологического отклика канала в нежестком реальном времени и методов спектроскопии ионных каналов как координационных (комплексных) структур // *Биомедицинская инженерия и электроника*. 2016. (2(13)): 5-28.

Abouzeid et al., 2017 – Abouzeid J., Darwish G., Karam P. Biosensors for optimal tissue engineering: recent developments and shaping the future // *Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine*. 2017. 1: 143-167.

Adamovich et al., 2017 – Adamovich E.D., Alexandrov P.L., Gradov O.V. Lock-in/phase-sensitive spectral nanovoltmetric patch-clamp with frequency discrimination ( $\phi$ - $\omega$ -patch-clamp) as simple technology for single ion channel registration in cellular biomedicine // *Eur. J. Med., Ser. B*. 2017. 4(1): 30-58.

Aerts et al., 2014 – Aerts J.T., Louis K.R., Crandall S.R., Govindaiah G., Cox C.L., Sweedler J.V. Patch clamp electrophysiology and capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics for single cell characterization // *Analytical chemistry*. 2014. 86(6): 3203-3208.

Akaike et al., 1984 – Akaike A., Ikeda S.R., Brookes N., Pascuzzo G.J., Rickett D.L., Albuquerque E.X. The nature of the interactions of pyridostigmine with the nicotinic acetylcholine receptor-ionic channel complex. II. Patch clamp studies // *Molecular pharmacology*. 1984. 25(1): 102-112.

Alciati et al., 2022 – Alciati A., Reggiani A., Caldirola D., Perna G. Human-induced pluripotent stem cell technology: toward the future of personalized psychiatry // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. 12(8): 1340.

Alexandrov et al., 2015 – Alexandrov P., Notchenko A., Gradova M., Gradov O. Simultaneous in situ detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after

photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip // *American Journal of Optics and Photonics*. 2015. 3(5): 118-122.

[Alsbo et al., 2001](#) – Alsbo C.W., Kristiansen U., Møller F., Hansen S.L., Johansen F.F. GABAA receptor subunit interactions important for benzodiazepine and zinc modulation: a patch - clamp and single cell RT - PCR study // *European Journal of Neuroscience*. 2001. 13(9): 1673-1682.

[Arulkumaran et al., 2023](#) – Arulkumaran N., Singer M., Howorka S., Burns J.R. Creating complex protocells and prototissues using simple DNA building blocks // *Nature Communications*. 2023. 14(1): 1314.

[Asfour et al., 1996](#) – Asfour M., Novakov E., Gumery P.Y., Verdetti J., Queyroy A. Single cell volume measurement using a computer controlled patch-clamp electrode displacement / In: *Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Vol. 1, pp. 381-382). IEEE, 1996.

[Baburina et al., 2021](#) – Baburina Y., Lomovsky A., Krestinina O. Melatonin as a potential multitherapeutic agent // *Journal of Personalized Medicine*. 2021. 11(4): 274.

[Bacalhau et al., 2024](#) – Bacalhau M., Camargo M., Lopes-Pacheco M. Laboratory Tools to Predict CFTR Modulator Therapy Effectiveness and to Monitor Disease Severity in Cystic Fibrosis // *Journal of Personalized Medicine*. 2024. 14(1): 93.

[Ban et al., 2017](#) – Ban K., Bae S., Yoon Y.S. Current strategies and challenges for purification of cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells // *Theranostics*. 2017. 7(7): 2067.

[Bazzone et al., 2023](#) – Bazzone A., Barthmes M., George C., Brinkwirth N., Zerlotti R., Prinz V., Cole K., Friis S., Dickson A., Rice S., Lim J. A comparative study on the lysosomal cation channel TMEM175 using automated whole-cell patch-clamp, lysosomal patch-clamp, and solid supported membrane-based electrophysiology: Functional characterization and high-throughput screening assay development // *International journal of molecular sciences*. 2023. 24(16): 12788.

[Beltramello et al., 2002](#) – Beltramello M., Piazza V., Mammano F. Dual patch clamp characterisation of connexin chimera voltage gating // *Molecular Biology of the Cell*. 2002. 13: 351A.

[Bognár et al., 2010](#) – Bognár B., Jekó J., Kálai T., Hideg K. Synthesis of redox sensitive dyes based on a combination of long wavelength emitting fluorophores and nitroxides // *Dyes and Pigments*. 2010. 87(3): 218-224.

[Boulos et al., 2000](#) – Boulos P.T., Heiman-Patterson T.D., Alexander G.M., Tahmoush A.J. Patch clamp studies of the thr1313met mutant sodium channel causing paramyotonia congenital // *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2000. 23(11): 1736-1747.

[Boulos et al., 2000](#) – Boulos P.T., Heiman-Patterson, T. D., Alexander G.M., Tahmoush A.J. Patch clamp studies of the thr1313met mutant sodium channel causing paramyotonia congenital // *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2000. 23(11): 1736-1747.

[Braun, Fromherz, 2004](#) – Braun D., Fromherz P. Imaging neuronal seal resistance on silicon chip using fluorescent voltage-sensitive dye // *Biophysical Journal*. 2004. 87(2): 1351-1359.

[Brooks et al., 2022](#) – Brooks A.K., Chakravarty S., Yadavalli V.K. Flexible Sensing Systems for Cancer Diagnostics. In: *Microfluidics and Biosensors in Cancer Research: Applications in Cancer Modeling and Theranostics* (pp. 275-306). Cham: Springer International Publishing, 2022.

[Brown, Greenberg, 2016](#) – Brown A.P., Greenberg H.Z. Patch clamp // *British Journal of Hospital Medicine*. 2016. 77(5): C74-C77.

[Caballero et al., 2022](#) – Caballero D., Abreu C.M., Reis R.L., Kundu S.C. Emerging microfluidic and biosensor technologies for improved cancer theranostics. In: *Microfluidics and Biosensors in Cancer Research: Applications in Cancer Modeling and Theranostics* (pp. 461-495). Cham: Springer International Publishing, 2022.

[Cao et al., 1993](#) – Cao Z., Kang H., Zou S. The effects of the electric parameters of cell membrane and electrode in the patch clamp study. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 399-399). IEEE, 1993.

Casas-Ferrer et al., 2021 – Casas-Ferrer L., Brisson A., Massiera G., Casanellas L. Design of vesicle prototissues as a model for cellular tissues // *Soft Matter*. 2021. 17(19): 5061-5072.

Chen et al., 2009 – Chen C.Y., Tu T.Y., Chen C.H., Jong D.S., Wo A.M. Patch clamping on plane glass—fabrication of hourglass aperture and high-yield ion channel recording // *Lab on a Chip*. 2009. 9(16): 2370-2380.

Chen et al., 2020 – Chen, P., Xiao, Y., Wang, Y., Zheng, Z., Chen, L., Yang, X., Li, J., Wu, W., Zhang, S. Intracellular calcium current disorder and disease phenotype in OBSCN mutant iPSC-based cardiomyocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Theranostics*. 2020. 10(24): 11215.

Cheung et al., 2002 – Cheung K., Kubow T., Lee L.P. Individually addressable planar patch clamp array. In: *2nd Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No. 02EX578)* (pp. 71-75). IEEE, 2002.

Chiamvimonvat, Yatani, 1998 – Chiamvimonvat N., Yatani A. Single Cell Patch-Clamp Analysis of Mouse Myocytes // *Developments in Cardiovascular Medicine*. 1998. 210: 145-160.

Choi et al., 2021 – Choi S.B., Polter A.M., Nemes P. Patch-clamp proteomics of single neurons in tissue using electrophysiology and subcellular capillary electrophoresis mass spectrometry // *Analytical chemistry*. 2021. 94(3): 1637-1644.

Cianci, Verduci, 2021 – Cianci F., Verduci I. Transmembrane chloride intracellular channel 1 (tmCLIC1) as a potential biomarker for personalized medicine // *Journal of Personalized Medicine*. 2021. 11(7): 635.

Cook et al., 1987 – Cook D., Gard G., Young J. Patch-clamp studies on the effect of acetylcholine (ACh) and calcium ionophore-A23187 on isolated cells of rat mandibular glands // *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1987. 17(1): 159.

Dale et al., 2007 – Dale T.J., Townsend C., Hollands E.C., Trezise D.J. Population patch clamp electrophysiology: a breakthrough technology for ion channel screening // *Molecular BioSystems*. 2007. 3(10): 714-722.

Denti et al., 2018 – Denti F., Paludan-Müller C., Olesen S.P., Haunsø S., Svendsen J.H., Olesen M.S., Bentzen B.H., Schmitt N. Functional consequences of genetic variation in sodium channel modifiers in early onset lone atrial fibrillation // *Personalized Medicine*. 2018. 15(2): 93-102.

Dilmetz et al., 2023 – Dilmetz B.A., Desire C.T., Donnellan L., Meneses J., Klingler-Hoffmann M., Young C., Hoffmann P. Assessment of yeast physiology during industrial-scale brewing practices using the redox-sensitive dye resazurin // *Yeast*. 2023. 40(5-6): 171-181.

Dunne et al., 1990 – Dunne M.J., Yule D.I., Gallacher D.V., Petersen O.H. Effects of alanine on insulin-secreting cells: patch-clamp and single cell intracellular Ca<sup>2+</sup> measurements // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1990. 1055(2): 157-164.

Farre et al., 2001 – Farre C., Sjöberg A., Jardemark K., Jacobson I., Orwar O. Screening of ion channel receptor agonists using capillary electrophoresis-patch clamp detection with resensitized detector cells // *Analytical chemistry*. 2001. 73(6): 1228-1233.

Fernandez, Fromherz, 1977 – Fernandez M.S., Fromherz P. Lipoid pH indicators as probes of electrical potential and polarity in micelles // *The Journal of Physical Chemistry*. 1977. 81(18): 1755-1761.

Fiala et al., 2020 – Fiala T., Wang J., Dunn M., Šebej P., Choi S.J., Nwadibia E.C., Fialova E., Martinez D.M., Cheetham C.E., Fogle K.J., Palladino M.J. Chemical targeting of voltage sensitive dyes to specific cells and molecules in the brain // *Journal of the American Chemical Society*. 2020. 142(20): 9285-9301.

Fiala et al., 2022 – Fiala T., Mosharov E.V., Wang J., Mendieta A.M., Choi S.J., Fialova E., Hwu C., Sulzer D., Sames D. Chemical Targeting of Rhodol Voltage-Sensitive Dyes to Dopaminergic Neurons // *ACS chemical neuroscience*. 2022. 13(8): 1251-1262.

Finol-Urdaneta et al., 2023 – Finol-Urdaneta R.K., McArthur J.R., Aboelela A., Bujaroski R.S., Majed H., Rangel A., Adams D.J., Ranson M., Kelso M.J., Buckley B.J. Automated patch clamp screening of amiloride and 5-N, N-hexamethyleneamiloride analogs identifies 6-iodoamiloride as a potent acid-sensing ion channel inhibitor // *Molecular Pharmaceutics*. 2023. 20(7): 3367-3379.

**Fromherz, Müller, 1993** – Fromherz P., Müller C.O. Voltage-sensitive fluorescence of amphiphilic hemicyanine dyes in neuron membrane // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1993. 1150(2): 111-122.

**Gobbo 2020** – Gobbo P. From protocells to prototissues: a materials chemistry approach // *Biochemical Society Transactions*. 2020. 48(6): 2579-2589.

**Gobbo et al., 2018** – Gobbo P., Patil A.J., Li M., Harniman R., Briscoe W.H., Mann S. Programmed assembly of synthetic protocells into thermoresponsive prototissues // *Nature materials*. 2018. 17(12): 1145-1153.

**Gong et al., 2009** – Gong Z., Nagarajan K., Penmetsa S., Mills D., Que L. A patch-clamp device with integrated actuators for cell selection and positioning / In: *2009 4th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems* (pp. 278-281). IEEE, 2009.

**Govorunova et al., 2022** – Govorunova E.G., Sineshchekov O.A., Brown L.S., Spudich J.L. (2022). Biophysical characterization of light-gated ion channels using planar automated patch clamp // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022. 15: 976910.

**Gradoff, 2012** – Gradoff O. (2012). Visualization of photoinduced self-organization processes in reaction-diffusion media for modelling of abiogenesis & primitive waves in morphogenesis // *International Journal of Biophysics*. 2012. 2(3): 26-39.

**Gradov, Gradova, 2015** – Gradov O., Gradova M. MS-patch-clamp or the possibility of mass spectrometry hybridization with patch-clamp setups for single cell metabolomics and channelomics // *Advances in Biochemistry*. 2015. 3: 66-71.

**Gradov, Gradova, 2021** – Gradov O., Gradova M. MS-patch-clamp or the possibility of mass spectrometry hybridization with patch-clamp setups for single cell metabolomics and channelomics: An advanced research [invited reprint] // *NICB*. 2021. 6: 52-60.

**Gradov, Notchenko, 2012a** – Gradov O.V., Notchenko A.V. Accessible morphohistochemical labs-on-a-chip based on different counting chambers' grids: microfluidic morphodynamical workstations // *Morphologia*. 2012. 6(1): 5-19.

**Gradov, Notchenko, 2012b** – Gradov, O.V., Notchenko, A.V. Hemocytometer-based simple morphometric lab-on-a-chip with RF-identification & translation of cell culture histochemical monitoring data // *Journal of Radio Electronics*. 2012. 2: 5. [Electronic resource]. URL: [http://jre.cplire.ru/jre/feb12/5/abstract\\_e.html](http://jre.cplire.ru/jre/feb12/5/abstract_e.html)

**Gradov, 2011** – Gradov O.V. The grid method (Beziers–d'Arcy-Thompson) in the reconstruction of morphogenesis and abiogenesis: elementary biomimetic model // *Morphologia*. 2011. 5(3): 5-23.

**Gradov, 2016** – Gradov O.V. Patch-clamp-spectroscopy of ROS effects and role of the redox-patch-clamp-spectroscopy in the aging and age-related disease diagnostics / In: *International Conference "Biomembranes 2016: Mechanisms of Aging and Age-related Diseases" [Book of Abstracts]*, page 98, MIPT, 2016.

**Gradov, 2018** – Gradov O.V. [Ed.]. From patch-clamp-spectroscopy towards patch-clamp-spectrometry. Scholars' Press, Düsseldorf, Germany, 2018.

**Gradov, 2023** – Gradov O.V. Towards quantifying the effect of inorganic ions on colon cancer cells by in situ analysis of the response of ion channels using real time patch-clamp spectroscopy (Letter to the Editor) // *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2023. 10(1).

**Griffith et al., 2006** – Griffith W.H., Han S.H., McCool B.A., Murchison D. Molecules and membrane activity: single-cell RT-PCR and patch-clamp recording from central neurons // *Neuroanatomical Tract-Tracing*. 2006. 3: 142-174.

**Guha Ray et al., 2021** – Guha Ray P., Saha B., Vaidya P., Bora H., Dixit K., Biswas A., Dhara S. Tailoring multi-functional 1D or 2D nanomaterials: an approach towards engineering futuristic ultrasensitive platforms for rapid detection of microbial strains / In: *BioSensing, Theranostics, and Medical Devices: From Laboratory to Point-of-Care Testing* (pp. 233-264). Singapore: Springer Singapore, 2021.

**Hinner et al., 2004** – Hinner M.J., Hübener G., Fromherz P. Enzyme-induced staining of biomembranes with voltage-sensitive fluorescent dyes // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2004. 108(7): 2445-2453.



Hinner et al., 2006 – Hinner M.J., Hübener G., Fromherz P. Genetic targeting of individual cells with a voltage - sensitive dye through enzymatic activation of membrane binding // *CHEMBIOCHEM*. 2006. 7(3): 495-505.

Hung et al., 2005 – Hung P.J., Lau A.Y., Lee L.P. Raised lateral patch clamp array / In 2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology (pp. 368-370). IEEE, 2005.

Ikeda et al., 2015 – Ikeda R., Ling J., Cha M., Gu J.G. In situ patch-clamp recordings from Merkel cells in rat whisker hair follicles, an experimental protocol for studying tactile transduction in tactile-end organs // *Molecular Pain*. 2015. 11: s12990-015.

Inada et al., 2020 – Inada Y., Funai Y., Yamasaki H., Mori T., Nishikawa K. Effects of sevoflurane and desflurane on the nociceptive responses of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord dorsal horn: An in vivo patch-clamp analysis // *Molecular Pain*. 2020. 16: 1744806920903149.

Ioniță et al., 2023 – Ioniță M., Vlăsceanu G. M., Toader A.G., Manole M. Advances in Therapeutic Contact Lenses for the Management of Different Ocular Conditions // *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13(11): 1571.

Ismaili et al., 2020 – Ismaili D., Geelhoed B., Christ T. Ca<sup>2+</sup> currents in cardiomyocytes: How to improve interpretation of patch clamp data? // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2020. 157: 33-39.

Jamieson, MacDonald, 2002 – Jamieson C.V., MacDonald A.G. A method of patch clamp recording in hyperbaric oxygen // *Undersea & hyperbaric medicine*. 2002. 29(4): 286.

Jardemark et al., 1997 – Jardemark K., Orwar O., Jacobson I., Moscho A., Zare R.N. Patch clamp detection in capillary electrophoresis // *Analytical chemistry*. 1997. 69(17): 3427-3434.

Jardemark et al., 1997 – Jardemark K., Orwar O., Jacobson I., Moscho A., Fishman H.A., Hamberger A., Sandberg M., Scheller R.H., Zare R.N. Patch Clamp Detection of Neuroreceptor Modulators in Capillary Electrophoresis / In: *Neurochemistry: Cellular, Molecular, and Clinical Aspects*. 1997: 1131-1138.

Kaestner, 2015 – Kaestner L. Channelizing the red blood cell: molecular biology competes with patch-clamp // *Frontiers in molecular biosciences*. 2015. 2: 46.

Kapalla et al., 2024 – Kapalla M., Busch A., Wolk S., Reeps C. Open Retrograde Stenting of Proximal Innominate and Common Carotid Artery Stenosis // *Journal of Personalized Medicine*. 2024. 14(3): 223.

Kawahara, 1989 – Kawahara K. Progress in methods of studying renal tubular transport. The patch clamp // *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 1989. 47(7): 1460-1465.

Kirichok, Lishko, 2011 – Kirichok Y., Lishko P.V. Rediscovering sperm ion channels with the patch-clamp technique // *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2011. 17(8): 478-499.

Koga et al., 2010 – Koga K., Li X., Chen T., Steenland H.W., Descalzi G., Zhuo M. In vivo whole-cell patch-clamp recording of sensory synaptic responses of cingulate pyramidal neurons to noxious mechanical stimuli in adult mice // *Molecular pain*. 2010. 6: 1744-8069.

Koizumi et al., 2004 – Koizumi A., Jakobs T.C., Masland R.H. Inward rectifying currents stabilize the membrane potential in dendrites of mouse amacrine cells: patch-clamp recordings and single-cell RT-PCR // *Mol Vis*. 2004. 10(42): 328-340.

Kozuka et al., 2016 – Kozuka Y., Kawamata M., Furue H., Ishida T., Tanaka S., Namiki A., Yamakage M. (2016). Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons after spinal cord hemisection revealed by analysis using in vivo patch-clamp recording // *Molecular Pain*. 2016. 12: 1744806916665827.

Krummen et al., 2010 – Krummen D.E., Oshodi G., Narayan S.M. Integrating State-of-the-Art Computational Modeling with Clinical Practice: The Promise of Numerical Methods / In: *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine* (pp. 1-19). New York, NY: Springer New York, 2010.

Ku et al., 2013a – Ku Y.S., Shyu D.M., Lin Y.S., Cho C.H. Infrared differential interference contrast microscopy for 3D interconnect overlay metrology // *Optics Express*. 2013. 21(16): 18884-18898.

[Ku et al., 2013b](#) – Ku Y.S., Shyu D.M., Lin Y.S., Cho C.H. Infrared differential interference contrast microscopy for overlay metrology on 3D-interconnect bonded wafers / *Proc. SPIE*. 2013. 8788: 564-571.

[Kuehs et al., 2022](#) – Kuehs S., Teege L., Hellberg A.K., Stanke C., Haag N., Kurth I., Blum R., Nau C., Leipold E. Isolation and transfection of myenteric neurons from mice for patch-clamp applications // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022. 15: 1076187.

[Kuhn et al., 2004](#) – Kuhn B., Fromherz P., Denk W. High sensitivity of Stark-shift voltage-sensing dyes by one-or two-photon excitation near the red spectral edge // *Biophysical journal*. 2004. 87(1): 631-639.

[Laguta et al., 2024](#) – Laguta A., Vodolazkaya N., Nerukh D. The Spectrophotometric Determination of the Patchy Surface Potential of Viruses Using pH-Sensitive Molecular Probes // *Journal of Chemical Education*. 2024. 101(3): 1190-1197.

[Lambolez, Rossier, 1996](#) – Lambolez B., Rossier J. Functional and molecular analysis of glutamate-gated channels by patch-clamp and RT-PCR at the single cell level // *Neurochemistry international*. 1996. 28(2): 119-136.

[Lambolez et al., 1995](#) – Lambolez B., Audinat E., Bochet P., Rossier J. Patch-clamp recording and RT-PCR on single cells // *Neuromethods*. 1995. 26: 193-231.

[Layachi et al., 2022](#) – Layachi M., Casas-Ferrer L., Massiera G., Casanellas L. Rheology of vesicle prototissues: A microfluidic approach // *Frontiers in Physics*. 2022. 10: 1045502.

[Lechien, 2023](#) – Lechien J.R. Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review // *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13(11): 1567.

[Liang, Luo, 2021](#) – Liang X., Luo H. Optical tissue clearing: Illuminating brain function and dysfunction // *Theranostics*. 2021. 11(7): 3035.

[Lin et al., 2020](#) – Lin Z., Meng L., Zou J., Zhou W., Huang X., Xue S., Bian T., Yuan T., Niu L., Guo Y., Zheng H. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy // *Theranostics*. 2020. 10(12): 5514.

[Linders et al., 2022](#) – Linders L.E., Supiot L.F., Du W., D'Angelo R., Adan R.A., Riga D., Meye F.J. (2022). Studying synaptic connectivity and strength with optogenetics and patch-clamp electrophysiology // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(19): 11612.

[Lledo et al., 1994](#) – Lledo P.M., Mason W.T., Zorec R. Study of stimulus-secretion coupling in single cells using antisense oligodeoxynucleotides and patch-clamp techniques to inhibit specific protein expression // *Cellular and molecular neurobiology*. 1994. 14: 539-556.

[Lorenz et al., 1996](#) – Lorenz D., Wiesner B., Winkler A., Krause E., Beyermann M., Bienert M. (1996). Peptide-induced mast cell activation: translocation and patch-clamp studies // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 1996. 65: 93.

[Luo et al., 2012](#) – Luo H.Y., Liang H.M., Hu X.W., Tang M. Expression of Kir2. 1, SCN5a and SCN1b channel genes in mouse cardiomyocytes with various electric properties: patch clamp combined with single cell RT-PCR study // *Sheng li xue bao: [Acta Physiologica Sinica]*. 2012. 64(1): 82-86.

[Ma et al., 2014](#) – Ma B., Xu G., Wang W., Enyeart J.J., Zhou M. Dual patch voltage clamp study of low membrane resistance astrocytes in situ // *Molecular Brain*. 2014. 7: 1-12.

[Maher et al., 2007](#) – Maher M.P., Wu N.T., Ao H. pH-insensitive FRET voltage dyes. *SLAS Discovery*. 2007. 12(5): 656-667.

[Manic et al., 2022](#) – Manic M., Vitković N., Mitic J. Design and Manufacturing of the Personalized Plate Implants / In: *Personalized Orthopedics: Contributions and Applications of Biomedical Engineering* (pp. 185-219). Cham: Springer International Publishing, 2022.

[Mansell et al., 2014](#) – Mansell S.A., Publicover S.J., Barratt C.L.R., Wilson S.M. Patch clamp studies of human sperm under physiological ionic conditions reveal three functionally and pharmacologically distinct cation channels // *Molecular Human Reproduction*. 2014. 20(5): 392-408.

[Mantri, Sapra, 2013](#) – Mantri S., Sapra K.T. Evolving protocells to prototissues: rational design of a missing link // *Biochemical Society Transactions*. 2013. 41(5): 1159-1165.

[Marteau et al., 2007](#) – Marteau J.B., Gambier N., Jeannesson E., Siest G., Visvikis-Siest S. Pharmacogenomics and antihypertensive drugs: a path toward personalized medicine // *Personalized Medicine*. 2007. 4(4): 393-412.

[Matsubayashi et al., 2004](#) – Matsubayashi H., Inoue A., Amano T., Seki T., Nakata Y., Sasa M., Sakai N. Involvement of  $\alpha 7$ - and  $\alpha 4\beta 2$ -type postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors in nicotine-induced excitation of dopaminergic neurons in the substantia nigra: a patch clamp and single-cell PCR study using acutely dissociated nigral neurons // *Molecular brain research*. 2004. 129(1-2): 1-7.

[McCain, 2016](#) – McCain M.L. 9 Heart-on-a-Chip. *Regenerative Medicine Technology: On-a-Chip Applications for Disease Modeling, Drug Discovery and Personalized Medicine*. 2016. 110: 187.

[Melgati et al., 2023](#) – Melgari D., Calamaio S., Frosio A., Prevostini R., Anastasia L., Pappone C., Rivolta I. (2023). Automated patch-clamp and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: A synergistic approach in the study of Brugada syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(7): 6687.

[Meng, 1999](#) – Meng Q.J. The advances of the research work on lens cells using patch clamp technique // *Hang Tian yi xue yu yi xue Gong Cheng = Space Medicine & Medical Engineering*. 1999. 12(6): 456-458.

[Mester et al., 2021](#) – Salgado M., Elizondo-Vega R., Villar P.S., Konar M., Gallegos S., Tarifeño-Saldivia E., Luz-Crawford P., Aguayo L.G., Araneda R.C., Uribe E., García-Robles M.A. GKRP-dependent modulation of feeding behavior by tancyte-released monocarboxylates // *Theranostics*. 2021. 12(4): 1518.

[Milone et al., 1994](#) – Milone M., Hutchinson D.O., Engel A.G. Patch - clamp analysis of the properties of acetylcholine receptor channels at the normal human endplate // *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1994. 17(12): 1364-1369.

[Mutreja et al., 2019](#) – Mutreja R., Baba S.A., Navani N.K. Nucleic acid aptamers as emerging tools for diagnostics and theranostics // *Methods in Molecular Biology*. 2019. 054: 201-221.

[Nakaya et al., 1988](#) – Nakaya Y., Nakaya S., Mori H. Application of a loose patch clamp to isolated vascular smooth muscle cells // *The Tokushima journal of experimental medicine*. 1988. 35(3-4): 63-68.

[Naziroğlu, 2017](#) – Naziroğlu M. Activation of TRPM2 and TRPV1 channels in dorsal root ganglion by NADPH oxidase and protein kinase C molecular pathways: a patch clamp study // *Journal of molecular neuroscience*. 2017. 61: 425-435.

[Ng, Fromherz, 2011](#) – Ng D.N., Fromherz P. Genetic targeting of a voltage-sensitive dye by enzymatic activation of phosphonoxyethyl-ammonium derivative // *ACS Chemical Biology*. 2011. 6(5): 444-451.

[Nissant et al., 2004](#) – Nissant A., Lourdel S., Baillet S., Paulais M., Marvao P., Teulon J., Imbert-Teboul M. Heterogeneous distribution of chloride channels along the distal convoluted tubule probed by single-cell RT-PCR and patch clamp // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004. 287(6): F1233-F1243.

[Notchenko, Gradov, 2011](#) – Notchenko A.V., Gradov O.V. Topological laser speckle analyzer of differentiation and proliferation activity during morphogenesis in cell cultures // *Morphologia*. 2011. 5(4): 10-19

[Notchenko, Gradov, 2013a](#) – Notchenko A.V., Gradov O.V. (2013). Elementary morphometric labs-on-a-chip based on hemocytometric chambers with radiofrequency culture identification and relay of spectrozonal histochemical monitoring // *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2013. 2(1): 2013005968.

[Notchenko, Gradov, 2013b](#) – Notchenko A.V., Gradov O.V. A Five-Axis Arm-Manipulator Laser System and an Algorithm for Digital Processing of Output Data for Recording and Morpho-Topological Identification of Cell and Tissue Structures in Histomorphogenesis // *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2013. 2(1): 2013005967.

[Obo et al., 2002](#) – Obo M., Konishi S., Otaka Y., Kitamura S. Effect of magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique // *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*. 2002. 23(4): 306-314.

[Orwar et al., 1996](#) – Orwar O., Jardemark K., Jacobson I., Moscho A., Fishman H.A., Scheller R.H., Zare R.N. (1996). Patch-clamp detection of neurotransmitters in capillary electrophoresis. *Science*. 1996. 272(5269): 1779-1782.

[Park et al., 2023](#) – Park Y.S., Koo Y.S., Ha S., Lee S., Sim J.H., Kim J.U. Total Intravenous Anesthesia Protocol for Decreasing Unacceptable Movements during Cerebral Aneurysm Clipping with Motor-Evoked Potential Monitoring: A Historical Control Study and Meta-Analysis // *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13(8): 1266.

[Pearce et al., 2005](#) – Pearce T.M., Oakes S.G., Blake A.J., Williams J.C. Open environment micro device for integration of patch clamp instrumentation with targeted microfluidic chemical delivery / In: *2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology* (pp. 22-25). IEEE, 2005.

[Pölonen et al., 2020](#) – Pölonen R.P., Swan H., Aalto-Setälä K. Mutation-specific differences in arrhythmias and drug responses in CPVT patients: simultaneous patch clamp and video imaging of iPSC derived cardiomyocytes // *Molecular Biology Reports*. 2020. 47(2): 1067-1077.

[Polykandriotis et al., 2022](#) – Polykandriotis E., Daenicke J., Bolat A., Grüner J., Schubert D.W., Horch R.E. (2022). Individualized wound closure—mechanical properties of suture materials // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. 12(7): 1041.

[Rabe et al., 1999](#) – Rabe H., Koschorek E., Nona S.N., Ritz H.J., Jeserich G. Voltage-gated sodium and potassium channels in radial glial cells of trout optic tectum studied by patch clamp analysis and single cell RT - PCR // *Glia*. 1999. 26(3): 221-232.

[Rae, Levis, 1984](#) – Rae J.L., Levis R.A. Patch voltage clamp of lens epithelial cells: theory and practice // *Molecular physiology*. 1984. 6(1-2): 115-162.

[Ramsay et al., 2021](#) – Ramsay K., Levy J., Gobbo P., Elvira K.S. Programmed assembly of bespoke prototissues on a microfluidic platform // *Lab on a Chip*. 2021. 21(23): 4574-4585.

[Rapedius et al., 2022](#) – Rapedius M., Obergrussberger A., Humphries E.S., Scholz S., Rinke-Weiss I., Goetze T.A., Brinkwirth N., Rotordam M.G., Strassmaier T., Randolph A., Friis S. There is no F in APC: using physiological fluoride-free solutions for high throughput automated patch clamp experiments // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022. 15: 982316.

[Reisqs et al., 2023](#) – Reisqs J.B., Moreau A., Sleiman Y., Charrabi A., Delinière A., Bessière F., Gardey K., Richard S., Chevalier P. Spironolactone as a potential new treatment to prevent arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy cell model // *Journal of Personalized Medicine*. 2023. 13(2): 335.

[Remillard, Yuan, 2004](#) – Remillard C.V., Yuan J.X.J. Measurement of Ionic Currents and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Using Patch Clamp and Fluorescence Microscopy Techniques / In: *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Cellular and Molecular Mechanisms* (pp. 569-582). Boston, MA: Springer US, 2004.

[Ridley et al., 2022](#) – Ridley J., Manyweathers S., Tang R., Goetze T., Becker N., Rinke-Weiß I., Kirby R., Obergrussberger A., Rogers M. Development of ASIC1a ligand-gated ion channel drug screening assays across multiple automated patch clamp platforms // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022. 15: 982689.

[Robinson et al., 2005](#) – Robinson T., Cross D., Blakstvedt A., Chan C., Soykan O. In vitro action potential measurement using voltage sensitive dyes: an alternative to patch clamp analysis // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005. 38(5): 863.

[Rosholm et al., 2022](#) – Rosholm K.R., Badone B., Karatsiompani S., Nagy D., Seibertz F., Voigt N., Bell D.C. Adventures and advances in time travel with induced pluripotent stem cells and automated patch clamp // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 898717.

[Rossier et al., 2004](#) – Rossier J. Proteome, transcriptome and metabolome of single cell: harvesting with patch-clamp pipettes // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2004. 3(10): S186.

[Sachs, 1988](#) – Sachs F. Patch clamp: non-traditional techniques / In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 897-898). IEEE, 1988.

[Sachse, 2010](#) – Sachse F.B. Patient-Specific Modeling of Structure and Function of Cardiac Cells. In: *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine*, 43-61. Springer, New York, 2010.

[Saggu, Desai, 2018](#) – Saggu G., Desai S. Patch-clamp of the P. falciparum digestive vacuole identifies a novel channel and antimalarial target // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018. 99(4): 667.

Salgado et al., 2022 – Mester J.R., Bazzigaluppi P., Dorr A., Beckett T., Burke M., McLaurin J., Sled J.G., Stefanovic B. Attenuation of tonic inhibition prevents chronic neurovascular impairments in a Thy1-ChR2 mouse model of repeated, mild traumatic brain injury // *Theranostics*. 2022. 11(16): 7685.

Salgado-Almario, 2022 – Salgado-Almario, J., Vicente, M., Molina, Y., Martinez-Sielva, A., Vincent, P., Domingo B., Llopis J. Simultaneous imaging of calcium and contraction in the beating heart of zebrafish larvae // *Theranostics*. 2022. 12(3): 1012.

Sauter et al., 2005 – Sauter F., d'Hahan N.P., Pudda C., Charles R., Sordel T., Garnier-Raveaud S., Chatelain, F. New polymer packaging for planar patch-clamp. In: 2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology (pp. 363-364). IEEE, 2005.

Schmid et al., 1998 – Schmid S., Wheeler-Schilling T.H., Fauser S., Guenther E. Expression of NMDA receptors in developing retinal ganglion cells: Patch-clamp studies combined with quantitative analysis of single-cell RT-PCR // *European Journal of Neuroscience*. 1998. 10(S): 127.

Schubert et al., 1986 – Schubert B., Bodewei R., Hering S., Wollenberger A. Cell-attached patch clamp measurement of macroscopic rapid inward sodium current in cultured heart cell reaggregates // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1986. 19(11): 1129-1139.

Schubert et al., 1986 – Schubert B., Hering S., Bodewei R. Patch voltage clamp measurement of ionic currents in cultured heart cell reaggregates // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1986. 18: 70.

Schwach et al., 2022 – Schwach V., Cofiño-Fabres C., Ten Den S.A., Passier R. Improved atrial differentiation of human pluripotent stem cells by activation of retinoic acid receptor alpha (RAR $\alpha$ ) // *Journal of personalized medicine*. 2022. 12(4): 628.

Seemann et al., 2012 – Seemann K.M., Kiefersauer R., Jacob U., Kuhn B. Optical pH detection within a protein crystal // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2012. 116(33): 9873-9881.

Seifert et al., 2002 – Seifert G., Becker A., Steinhäuser C. Combining Patch-Clamp Techniques with RT-PCR // *Neuromethods*. 2002. 35: 301-330.

Seto et al., 1999 – Seto E., Hayashi Y., Mori T. Patch clamp recording of the responses to three bitter stimuli in mouse taste cells. *Cellular and Molecular Biology*. 1999. 45(3): 317-325.

Siest et al., 2008 – Siest G., Berrahmoune H., Marteau J.B., Visvikis-Siest S. Pharmacogenomics and Cardiovascular Drugs / In: *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (Methods in Pharmacology and Toxicology). Humana Press, New York. 2008: 413-446.

Silva et al., 2022 – Silva I.A., Laselva O., Lopes-Pacheco M. Advances in preclinical in vitro models for the translation of precision medicine for cystic fibrosis // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. 12(8): 1321.

Sirsi, Borden, 2012 – Sirsi S.R., Borden M.A. Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents // *Theranostics*. 2012. 2(12): 1208.

Sparks, 2020 – Sparks J.F. Utilising inorganic protocells in hydrogel-based prototissues (Doctoral dissertation, University of Bristol), 2020.

Sperelakis, 1989 – Sperelakis N. Introduction: patch clamp and single-cell voltage clamp techniques and selected data // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1989. 80: 3-7.

Sucher et al., 2000 – Sucher N.J., Deitcher D.L., Baro D.J., Harris Warrick R.M., Guenther E. Genes and channels: patch/voltage-clamp analysis and single-cell RT-PCR // *Cell and tissue research*. 2000. 302: 295-307.

Szebényi et al., 2011 – Szebényi K., Erdei Z., Pentek A., Sebe A., Orban T.I., Sarkadi B., Apáti Á. Human pluripotent stem cells in pharmacological and toxicological screening: new perspectives for personalized medicine // *Personalized Medicine*. 2011. 8(3): 347-364.

Takeda et al., 2010 – Takeda M., Takahashi M., Nasu M., Matsumoto S. In vivo patch-clamp analysis of response properties of rat primary somatosensory cortical neurons responding to noxious stimulation of the facial skin // *Molecular Pain*. 2010. 6: 1744-8069.

Taylor et al., 1993 – Taylor A., Bermudez I., Beadle D.J. Pharmacology of the GABA receptor of insect central neurones in culture: A patch-clamp study / In: *Comparative Molecular Neurobiology*. 1993: 146-171.

Teisseyre, 2001 – Teisseyre A. The" patch-clamp" technique and its application in investigations of the properties of human T lymphocyte potassium channels // *Cellular & molecular biology letters*. 2001. 6(1): 93-105.

Towbin, Vatta, 2010 – Towbin J.A., Vatta M. Genetics and Genomics of Arrhythmias / In: *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (pp. 350-373). Academic Press, San Diego – Burlington – London, 2010.

Tsurusaki et al., 1994 – Tsurusaki M., Akasu T., Shoji S. Patch-clamp Analysis of Hypoglycemia-induced Inhibition of Synaptic Transmission in the Rat Dorsolateral Septal Nucleus // *The Kurume Medical Journal*. 1994. 41(2): 65-72.

Tsuzuki et al., 2000 – Tsuzuki K., Lambolez B., Audinat E., Porter J.T., Cauli B., Rossier J. Combined single cell RT-PCR analysis with patch clamp recording in acute brain slices // *Japanese Journal of Pharmacology*. 2000. 82: 12.

Tsuzuki, 1998 – Tsuzuki K. Analysis of molecular basis of neuronal properties using the patch-clamp RT-PCR method // *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1998. 56(7): 1681-1687.

Upadhye et al., 2011 – Upadhye K.V., Candiello J.E., Davidson L.A., Lin H. Whole-cell electrical activity under direct mechanical stimulus by AFM cantilever using planar patch clamp chip approach // *Cellular and molecular bioengineering*. 2011. 4: 270-280.

Vaughan et al., 2011 – Vaughan C.P., Goode P.S., Burgio K.L., Markland A.D. (2011). Urinary incontinence in older adults // *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 78(4): 558-570.

Verhovcev, Gradov, 2010 – Verhovcev A.G. [alias; pseudonym], Gradov O.V. Matrix mapping in the artificial cell's & tissue's functional morphology // *Mathematical morphology. Electronic Mathematical and Biomedical Journal*. 2010. 9(3): Article ID 0421000004\0033.

Verkerk et al., 2017 – Verkerk A.O., Veerman C.C., Zegers J.G., Mengarelli I., Bezzina C.R., Wilders R. Patch-clamp recording from human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: improving action potential characteristics through dynamic clamp // *International journal of molecular sciences*. 2017. 18(9): 1873.

Vogel, 1989 – Vogel S.M. Patch clamp analysis of chemically activated and modulated ionic channels in isolated mammalian cardiomyocytes // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1989. 80: 37-47.

Vogt et al., 2021 – Vogt M., Schulz B., Wagdi A., Lebert J., van Belle G.J., Christoph J., Bruegmann T., Patejdl R. Direct optogenetic stimulation of smooth muscle cells to control gastric contractility // *Theranostics*. 2021. 11(11): 5569.

Wahler, Sperelakis, 1989 – Wahler G. M., Sperelakis N. Use of the cell-attached patch clamp technique to examine regulation of single cardiac K channels by cyclic GMP // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1989. 80: 27-35.

Walston et al., 2015 – Walston S.T., Chow R.H., Weiland J.D. Patch clamp recordings of retinal bipolar cells in response to extracellular electrical stimulation in wholemount mouse retina / In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3363-3366). IEEE, 2015.

Walston et al., 2015 – Walston S.T., Chow R.H., Weiland J.D. Patch clamp recordings of retinal bipolar cells in response to extracellular electrical stimulation in whole mount mouse retina / In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3363-3366). IEEE, 2015.

Wang, Dunbar, 2010 – Wang G., Dunbar W.B. An integrated, low noise patch-clamp amplifier for biological nanopore applications / In: *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* (pp. 2718-2721). IEEE, 2010.

Wang et al., 2022 – Wang Y., Wang X., Qi R., Lu Y., Tao Y., Jiang D., Sun Y., Jiang X., Liu C., Zhang Y., Tao J. Interleukin 33-mediated inhibition of A-type K<sup>+</sup> channels induces sensory neuronal hyperexcitability and nociceptive behaviors in mice // *Theranostics*. 2022. 12(5): 2232.

Wolf et al., 1993 – Wolf E.W., Walker C.F., Ide C.F. A method for studying ion channel gating under magnetic stimulation conditions using the whole-cell patch-clamp technique / In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1435-1436). IEEE, 1993.

- Wonderlin, 1999 – Wonderlin W.F. A patch-clamp study of endoplasmic reticulum blebs produced by brefeldin-A and nocodazole // *Molecular Biology of the Cell*. 1999. 10(S): 106A.
- Wongtrakoongate et al., 2022 – Wongtrakoongate P., Pakiranay C., Kitiyanant N. Toward Understanding Neurodegeneration Using Brain Organoids / In: *Organoid Technology for Disease Modelling and Personalized Treatment* (pp. 91-107). Cham: Springer International Publishing, 2022.
- Wu et al., 2009 – Wu L.J., Li X., Chen T., Ren M., Zhuo M. Characterization of intracortical synaptic connections in the mouse anterior cingulate cortex using dual patch clamp recording // *Molecular brain*. 2009. 2: 1-12.
- Wu, 2023 – Wu X. Predicting the mechanism of pyramidal neurons in synaptic integration by high-frequency electrical stimulation and patch clamp // *Proc. SPIE*. 2023. 12789: 26-29.
- Xia et al., 2008 – Xia J., Kong W., Zhu Y., Zhou Y., Zhang Y., Guo C. Spontaneous firing properties of rat medial vestibular nucleus neurons in brain slices by infrared visual patch clamp technique // *Frontiers of Medicine in China*. 2008. 2: 264-268.
- Xu, Qu, 1993 – Xu T., Qu A. A new data acquisition and analysis system for patch-clamp experiments / In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1035-1035). IEEE, 1993.
- Yamanaka et al., 2015 – Yamanaka M., Taniguchi W., Nishio N., Hashizume H., Yamada H., Yoshida M., Nakatsuka T. In vivo patch-clamp analysis of the antinociceptive actions of TRPA1 activation in the spinal dorsal horn // *Molecular pain*. 2015. 11: s12990-015.
- Yang et al., 2014 – Yang K.C., Wang W., Nerbonne J.M. (2014). Patch - Clamp Recordings from Isolated Cardiac Myocytes / In: *Manual of Research Techniques in Cardiovascular Medicine*. 2014. 50-59.
- Yasui et al., 1999 – Yasui M., Kikuchi T., Ooba W., Obo M., Konishi S., Otaka Y. Effect of Magnetic Field Exposure on Calcium Channel Currents Using Patch-Clamp Technique / In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (pp. 581-584). Boston, MA: Springer US, 1999.
- Yoshimura, 2006 – Yoshimura M. Synaptic mechanisms of acupuncture in the spinal dorsal horn revealed by in vivo patch-clamp recordings // *Molecular Pain*. 2006. 2: 34-42.
- Yoshimura, 2007 – Yoshimura M. Whole-cell Patch-clamp Recording in Vivo. *Molecular Pain* (pp. 459-467). Springer, New York, NY, 2007.
- Zeng et al., 1993 – Zeng T., Niu X., Kang H. A low-cost patch clamp system for myocardium pharmacology experiments / In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1032-1032). IEEE, 1993.
- Zhang et al., 2014 – Zhang J., Qu J., Wang J. Patch clamp apply in cardiomyocytes derived from patient's iPSC cells for individual anticancer therapy // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. 7(11): 4475.
- Zhang et al., 2021 – Zhang Z., Miao X., Yao W., Ren J., Chen C., Li X., Tang J., You Y., Lin Y., Yin T., Hei Z. Molecular ultrasound imaging of neutrophil membrane-derived biomimetic microbubbles for quantitative evaluation of hepatic ischemia-reperfusion injury // *Theranostics*. 2021. 11(14): 6922.
- Zhang et al., 2022 – Zhang X., Li C., Liu F., Mu W., Ren Y., Yang B., Han X. High-throughput production of functional prototissues capable of producing NO for vasodilation // *Nature Communications*. 2022. 13(1): 2148.
- Zheng et al., 2023 – Zheng X., Han D., Liu W., Wang X., Pan N., Wang Y., Chen Z. Human iPSC-derived midbrain organoids functionally integrate into striatum circuits and restore motor function in a mouse model of Parkinson's disease // *Theranostics*. 2023. 13(8): 2673.
- Zhou et al., 1990 – Zhou Z., Kang H. G. Patch clamp noise from seal impedance and the pipette capacitance. In: [1990] *Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1679-1680). IEEE, 1990.
- Zhu et al., 2021 – Zhu H., Li Q., Liao T., Yin X., Chen Q., Wang Z., Dai M., Yi L., Ge S., Miao C., Zeng W., Qu L., Ju Z., Huang G., Xiong W., Zeng W. Metabolomic profiling of single enlarged lysosomes // *Nature Methods*. 2021. 18(7): 788-798.

## References

- [Abouzeid et al., 2017](#) – *Abouzeid, J., Darwish, G., Karam, P.* (2017). Biosensors for optimal tissue engineering: recent developments and shaping the future. *Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine*. 1: 143-167.
- [Adamovich et al., 2017](#) – *Adamovich, E.D., Alexandrov, P.L., Gradov, O.V.* (2017). Lock-in/phase-sensitive spectral nanovoltmetric patch-clamp with frequency discrimination ( $\varphi$ - $\omega$ -patch-clamp) as simple technology for single ion channel registration in cellular biomedicine. *Eur. J. Med., Ser. B*. 4(1): 30-58.
- [Adamovich i dr., 2018](#) – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V., Yablokov, A.G.* (2018). Patch-klamp-spektroskopiya ootsitov [Patch-clamp spectroscopy of oocytes]. *Geny i kletki*. 13(2-1): 37-38. [in Russian]
- [Adamovich, Gradov, 2017](#) – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2017). Patch-klamp-spektroskopiya kak metod tsitoelektrofiziologicheskogo kontrolya dlya profilaktiki korrelyatov ostrykh koronarnykh sobytii [Patch-clamp spectroscopy as a method of cytoelectrophysiological control for the prevention of correlates of acute coronary events]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 6(S4): 10. [in Russian]
- [Adamovich, Gradov, 2023](#) – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2023). Planarnyi patch-klamp i metody patch-klamp-spektroskopii v farmakoterapii [Kratkoe soobshchenie]. *Terapiya [Planar patch-clamp and patch-clamp spectroscopy methods in pharmacotherapy [Short communication]. Therapy]*. 9(8(prilozhenie)): 10. [in Russian]
- [Aerts et al., 2014](#) – *Aerts, J.T., Louis, K.R., Crandall, S.R., Govindaiah, G., Cox, C.L., Sweedler, J.V.* (2014). Patch clamp electrophysiology and capillary electrophoresis–mass spectrometry metabolomics for single cell characterization. *Analytical chemistry*. 86(6): 3203-3208.
- [Akaike et al., 1984](#) – *Akaike, A., Ikeda, S. R., Brookes, N., Pascuzzo, G. J., Rickett, D.L., Albuquerque, E.X.* (1984). The nature of the interactions of pyridostigmine with the nicotinic acetylcholine receptor-ionic channel complex. II. Patch clamp studies. *Molecular pharmacology*. 25(1): 102-112.
- [Alciati et al., 2022](#) – *Alciati, A., Reggiani, A., Caldirola, D., Perna, G.* (2022). Human-induced pluripotent stem cell technology: toward the future of personalized psychiatry. *Journal of Personalized Medicine*. 12(8): 1340.
- [Aleksandrov, Gradov, 2014](#) – *Aleksandrov, P.L., Gradov, O.V.* (2014). Konventsionnye patch-klamp-avtomaty s obratnoi svyaz'yu dlya mnogofaktornykh laboratorii na chipe s ispol'zovaniem interfeisov vychisitel'nykh mashin real'nogo vremeni [Conventional patch-clamp automata with feedback for multifactorial labs-on-a-chip using real-time computing interfaces.]. *Biotekhnosfera*. 3(33): 13-17. [in Russian]
- [Aleksandrov, Gradov, 2017](#) – *Aleksandrov, P.L., Gradov, O.V.* (2017). Rol' ionnykh kanalov v biogeokhimicheskoi evolyutsii taksonov i feneticheskaya sistematika s ispol'zovaniem biblioteki klyuchej, osnovannoi na fingerprintinge baz registrogramm patch-klamp-spektroskopii v usloviyakh, modeliruyushchikh geokhimicheskuyu sredu. Chast' I [The role of ion channels in the biogeochemical evolution of taxa and phenetic systematics using a key library based on fingerprinting of patch-clamp spectroscopy register databases under conditions simulating a geochemical environment. Part I]. *Trudy BIOGEL*. 2017. 26: 85-101. [in Russian]
- [Alexandrov et al. 2015](#) – *Alexandrov, P., Notchenko, A., Gradova, M., Gradov, O.* (2015). Simultaneous in situ detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip. *American Journal of Optics and Photonics*. 3(5): 118-122.
- [Alsbo et al., 2001](#) – *Alsbo, C.W., Kristiansen, U., Møller, F., Hansen, S.L., Johansen, F.F.* (2001). GABAA receptor subunit interactions important for benzodiazepine and zinc modulation: a patch-clamp and single cell RT-PCR study. *European Journal of Neuroscience*. 13(9): 1673-1682.
- [Arulkumar et al., 2023](#) – *Arulkumar, N., Singer, M., Howorka, S., Burns, J.R.* (2023). Creating complex protocells and prototissues using simple DNA building blocks. *Nature Communications*. 14(1): 1314.
- [Asfour et al., 1996](#) – *Asfour, M., Novakov, E., Gumery, P. Y., Verdetti, J., Queyroy, A.* (1996, October). Single cell volume measurement using a computer controlled patch-clamp electrode



displacement. In: *Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Vol. 1, pp. 381-382). IEEE.

[Baburina et al., 2021](#) – Baburina, Y., Lomovsky, A., Krestinina, O. (2021). Melatonin as a potential multitherapeutic agent. *Journal of Personalized Medicine*. 11(4): 274.

[Bacalhau et al., 2024](#) – Bacalhau, M., Camargo, M., Lopes-Pacheco, M. (2024). Laboratory Tools to Predict CFTR Modulator Therapy Effectiveness and to Monitor Disease Severity in Cystic Fibrosis. *Journal of Personalized Medicine*. 14(1): 93.

[Ban et al., 2017](#) – Ban, K., Bae, S., Yoon, Y.S. (2017). Current strategies and challenges for purification of cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells. *Theranostics*. 7(7): 2067.

[Bazzone et al., 2023](#) – Bazzone, A., Barthmes, M., George, C., Brinkwirth, N., Zerlotti, R., Prinz, V., Cole, K., Friis, S., Dickson, A., Rice, S., Lim, J. A comparative study on the lysosomal cation channel TMEM175 using automated whole-cell patch-clamp, lysosomal patch-clamp, and solid supported membrane-based electrophysiology: Functional characterization and high-throughput screening assay development. *International journal of molecular sciences*. 24(16): 12788.

[Beltramello et al., 2002](#) – Beltramello, M., Piazza, V., Mammano, F. (2002). Dual patch clamp characterisation of connexin chimera voltage gating. *Molecular Biology of the Cell*. 13: 351A.

[Bognár et al., 2010](#) – Bognár, B., Jekó, J., Kálai, T., Hideg, K. (2010). Synthesis of redox sensitive dyes based on a combination of long wavelength emitting fluorophores and nitroxides. *Dyes and Pigments*. 87(3): 218-224.

[Boulos et al., 2000](#) – Boulos, P.T., Heiman-Patterson, T.D., Alexander, G.M., Tahmoush, A.J. (2000). Patch clamp studies of the thr1313met mutant sodium channel causing paramyotonia congenita. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 23(11): 1736-1747.

[Boulos et al., 2000](#) – Boulos, P.T., Heima-Patterson, T.D., Alexander, G.M., Tahmoush, A.J. (2000). Patch clamp studies of the thr1313met mutant sodium channel causing paramyotonia congenita. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 23(11): 1736-1747.

[Braun, Fromherz, 2004](#) – Braun, D., Fromherz, P. (2004). Imaging neuronal seal resistance on silicon chip using fluorescent voltage-sensitive dye. *Biophysical Journal*. 87(2): 1351-1359.

[Brooks et al., 2022](#) – Brooks, A.K., Chakravarty, S., Yadavalli, V.K. (2022). Flexible Sensing Systems for Cancer Diagnostics. In: *Microfluidics and Biosensors in Cancer Research: Applications in Cancer Modeling and Theranostics* (pp. 275-306). Cham: Springer International Publishing.

[Brown, Greenberg, 2016](#) – Brown, A.P., Greenberg, H.Z. (2016). Patch clamp. *British Journal of Hospital Medicine*. 77(5): C74-C77.

[Caballero et al., 2022](#) – Caballero, D., Abreu, C.M., Reis, R.L., Kundu, S.C. (2022). Emerging microfluidic and biosensor technologies for improved cancer theranostics. In: *Microfluidics and Biosensors in Cancer Research: Applications in Cancer Modeling and Theranostics* (pp. 461-495). Cham: Springer International Publishing.

[Cao et al., 1993](#) – Cao, Z., Kang, H., Zou, S. (1993, October). The effects of the electric parameters of cell membrane and electrode in the patch clamp study. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 399-399). IEEE.

[Casas-Ferrer et al., 2021](#) – Casas-Ferrer, L., Brisson, A., Massiera, G., Casanellas, L. (2021). Design of vesicle prototissues as a model for cellular tissues. *Soft Matter*. 17(19): 5061-5072.

[Chen et al., 2009](#) – Chen, C.Y., Tu, T.Y., Chen, C.H., Jong, D.S., Wo, A.M. (2009). Patch clamping on plane glass—fabrication of hourglass aperture and high-yield ion channel recording. *Lab on a Chip*. 9(16): 2370-2380.

[Chen et al., 2020](#) – Chen, P., Xiao, Y., Wang, Y., Zheng, Z., Chen, L., Yang, X., Li, J., Wu, W., Zhang, S. (2020). Intracellular calcium current disorder and disease phenotype in OBSCN mutant iPSC-based cardiomyocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Theranostics*. 10(24): 11215.

[Cheung et al., 2002](#) – Cheung, K., Kubow, T., Lee, L.P. (2002, May). Individually addressable planar patch clamp array. In: *2nd Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No. 02EX578)* (pp. 71-75). IEEE.

[Chiamvimonvat, Yatani, 1998](#) – Chiamvimonvat, N., Yatani, A. (1998). Single Cell Patch-Clamp Analysis of Mouse Myocytes. *Developments in Cardiovascular Medicine*. 210: 145-160.

[Choi et al., 2021](#) – Choi, S. B., Polter, A. M., Nemes, P. (2021). Patch-clamp proteomics of single neurons in tissue using electrophysiology and subcellular capillary electrophoresis mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 94(3): 1637-1644.

[Cianci, Verduci, 2021](#) – Cianci, F., Verduci, I. (2021). Transmembrane chloride intracellular channel 1 (tmCLIC1) as a potential biomarker for personalized medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 11(7): 635.

[Cook et al., 1987](#) – Cook, D., Gard, G., Young, J. (1987). Patch-clamp studies on the effect of acetylcholine (ACh) and calcium ionophore-A23187 on isolated cells of rat mandibular glands. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 17(1): 159.

[Dale et al., 2007](#) – Dale, T.J., Townsend, C., Hollands, E.C., Trezise, D.J. (2007). Population patch clamp electrophysiology: a breakthrough technology for ion channel screening. *Molecular BioSystems*. 3(10): 714-722.

[Denti et al., 2018](#) – Denti, F., Paludan-Müller, C., Olesen, S.P., Haunsø, S., Svendsen, J.H., Olesen, M.S., Bentzen, B.H., Schmitt, N. (2018). Functional consequences of genetic variation in sodium channel modifiers in early onset lone atrial fibrillation. *Personalized Medicine*. 15(2): 93-102.

[Dilmetz et al., 2023](#) – Dilmetz, B.A., Desire, C.T., Donnellan, L., Meneses, J., Klingler-Hoffmann, M., Young, C., Hoffmann, P. (2023). Assessment of yeast physiology during industrial-scale brewing practices using the redox-sensitive dye resazurin. *Yeast*. 40(5-6): 171-181.

[Dunne et al., 1990](#) – Dunne, M.J., Yule, D.I., Gallacher, D.V., Petersen, O.H. (1990). Effects of alanine on insulin-secreting cells: patch-clamp and single cell intracellular Ca<sup>2+</sup> measurements. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1055(2): 157-164.

[Farre et al., 2001](#) – Farre, C., Sjöberg, A., Jardemark, K., Jacobson, I., Orwar, O. (2001). Screening of ion channel receptor agonists using capillary electrophoresis-patch clamp detection with resensitized detector cells. *Analytical chemistry*. 73(6): 1228-1233.

[Fernandez, Fromherz, 1977](#) – Fernandez, M.S., Fromherz, P. (1977). Lipoid pH indicators as probes of electrical potential and polarity in micelles. *The Journal of Physical Chemistry*. 81(18): 1755-1761.

[Fiala et al., 2020](#) – Fiala, T., Wang, J., Dunn, M., Šebej, P., Choi, S.J., Nwadibia, E.C., Fialova, E., Martinez, D.M., Cheetham, C.E., Fogle, K.J., Palladino, M.J. (2020). Chemical targeting of voltage sensitive dyes to specific cells and molecules in the brain. *Journal of the American Chemical Society*. 142(20): 9285-9301.

[Fiala et al., 2022](#) – Fiala, T., Mosharov, E.V., Wang, J., Mendieta, A.M., Choi, S.J., Fialova, E., Hwu, C., Sulzer, D., Sames, D. (2022). Chemical Targeting of Rhodol Voltage-Sensitive Dyes to Dopaminergic Neurons. *ACS chemical neuroscience*. 13(8): 1251-1262.

[Finol-Urdaneta et al., 2023](#) – Finol-Urdaneta, R.K., McArthur, J.R., Aboelela, A., Bujaroski, R.S., Majed, H., Rangel, A., Adams, D.J., Ranson, M., Kelso, M.J., Buckley, B.J. (2023). Automated patch clamp screening of amiloride and 5-N, N-hexamethyleneamiloride analogs identifies 6-iodoamiloride as a potent acid-sensing ion channel inhibitor. *Molecular Pharmaceutics*. 20(7): 3367-3379.

[Fromherz, Müller, 1993](#) – Fromherz, P., Müller, C.O. (1993). Voltage-sensitive fluorescence of amphiphilic hemicyanine dyes in neuron membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 1150(2): 111-122.

[Gobbo 2020](#) – Gobbo, P. (2020). From protocells to prototissues: a materials chemistry approach. *Biochemical Society Transactions*. 48(6): 2579-2589.

[Gobbo et al., 2018](#) – Gobbo, P., Patil, A. J., Li, M., Harniman, R., Briscoe, W.H., Mann, S. (2018). Programmed assembly of synthetic protocells into thermoresponsive prototissues. *Nature materials*. 17(12): 1145-1153.

[Gong et al., 2009](#) – Gong, Z., Nagarajan, K., Penmetsa, S., Mills, D., Que, L. (2009, January). A patch-clamp device with integrated actuators for cell selection and positioning. In: *2009 4th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems* (pp. 278-281). IEEE.

[Govorunova et al., 2022](#) – Govorunova, E.G., Sineshchekov, O.A., Brown, L.S., Spudich, J.L. (2022). Biophysical characterization of light-gated ion channels using planar automated patch clamp. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 976910.

[Gradoff, 2012](#) – Gradoff, O. (2012). Visualization of photoinduced self-organization processes in reaction-diffusion media for modelling of abiogenesis & primitive waves in morphogenesis. *International Journal of Biophysics*. 2(3): 26-39.

[Gradov i dr., 2017a](#) – Gradov, O.V., Skrynnik, A.A., Yablokov, A.G. (2017). Onkoimmunologicheskie aspekty organellograficheskoi patch-klamp-spektroskopii kak instrumenta diagnostiki [Oncoimmunological aspects of organellographic patch-clamp spectroscopy as a diagnostic tool]. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii*. 4(4): 136. [in Russian]

[Gradov i dr., 2017b](#) – Gradov, O.V., Nasirov, F.A., Skrynnik, A.A., Yablokov, A.G. (2017). Prostoe metodicheskoe prispособlenie dlya mikroin"ektornykh manipulyatsii i izmerenii na elektromorfologicheskom chipe pri mikrointerferometricheskom kontrole interfeisnykh i membrannykh protsessov na diapazone tolshchin ot 50 do 10000 angstrom pod raznymi uglami [A simple methodical device for microinjection manipulations and measurements on an electromorphological chip during microinterferometric control of interface and membrane processes in the thickness range from 50 to 10,000 angstroms at different angles]. *Morfologiya*. 11(4): 7-17. [in Russian]

[Gradov, 2011](#) – Gradov, O.V. (2011). The grid method (Beziers–d'Arcy-Thompson) in the reconstruction of morphogenesis and abiogenesis: elementary biomimetic model. *Morphologia*. 5(3): 5-23.

[Gradov, 2015](#) – Gradov, O.V. (2015). Mnogofaktornaya patch-klamp-spektroskopiya kak metod analiza protsessov signalizatsii i regulyatsii kletochnykh funktsii ionnymi kanalami [Multifactorial patch-clamp spectroscopy as a method for analyzing signaling processes and regulation of cellular functions by ion channels]. *Tsitologiya*. 57(9): 625-626. [in Russian]

[Gradov, 2015](#) – Gradov, O.V. (2016). Mnogofaktornaya patch-klamp-spektroskopiya kak metod kharakterizatsii signal'nykh sistem rastenii i istochnik komplementarnykh sistematicheskikh deskriptorov dlya biokhimicheskoi taksonomii s privyazkoi k biogeograficheskim kartam i fenospektral'noi auksanometrii [Multifactorial patch-clamp spectroscopy as a method for characterizing plant signaling systems and a source of complementary systematic descriptors for biochemical taxonomy with reference to biogeographic maps and phenospectral auxanometry]. *V sb.: Signal'nye sistemy rastenii: ot retseptora do otvetnoi reaktsii organizma*. Pp. 79-81. Izd-vo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta, SPb. [in Russian]

[Gradov, 2015b](#) – Gradov, O.V. (2015). Patch-klamp-spektroskopiya kak potentsial'nyi instrument diagnostirovaniya v molekulyarnoi onkologii i analize aktivnosti ionnykh kanalov kak veroyatnykh molekulyarnykh mishenei [Patch-clamp spectroscopy as a potential diagnostic tool in molecular oncology and analysis of ion channel activity as potential molecular targets]. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii*. 2(4): 66. [in Russian]

[Gradov, 2016](#) – Gradov, O.V. (2016). Patch-clamp-spectroscopy of ROS effects and role of the redox-patch-clamp-spectroscopy in the aging and age-related disease diagnostics. In: *International Conference "Biomembranes 2016: Mechanisms of Aging and Age-related Diseases" [Book of Abstracts]*, page 98, MIPT.

[Gradov, 2017](#) – Gradov, O.V. (2017). Sovmeshchenie yaderno-kanalomnoi patch-klamp-spektroskopii i molekulyarnoi tsitogenetiki na chipe – programmnyi podkhod [Combining nuclear-channelome patch-clamp spectroscopy and molecular cytogenetics on a chip – a software approach]. *Molekulyarnaya diagnostika*. 2: 447-448. [in Russian]

[Gradov, 2018](#) – Gradov, O.V. [Ed.] (2018). From patch-clamp-spectroscopy towards patch-clamp-spectrometry. Scholars' Press, Düsseldorf, Germany.

[Gradov, 2020](#) – Gradov, O.V. (2020). Mikologicheskaya patch-klamp-osmometriya i patch-klamp-zimografiya [Mycological patch-clamp osmometry and patch-clamp zymography]. *Sovremennaya mikologiya v Rossii*. 8(6): 404-406. [in Russian]

[Gradov, 2023](#) – Gradov, O.V. (2023). Towards quantifying the effect of inorganic ions on colon cancer cells by in situ analysis of the response of ion channels using real time patch-clamp spectroscopy (Letter to the Editor). *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 10(1).

[Gradov, Adamovich, 2017a](#) – Gradov, O.V., Adamovich, E.D. (2017). Ispol'zovanie patch-klamp-spektroskopii kak tekhniki funktsional'no-limfologicheskoi mikrodiagnostiki [The use of

patch-clamp spectroscopy as a technique for functional-lymphological microdiagnostics]. *Translyatsionnaya meditsina*. (Prilozhenie 3): 14. [in Russian]

Gradov, Adamovich, 2017b – Gradov, O.V., Adamovich, E.D. (2017). Patch-klamp-spektroskopiya kak metod diagnostiki ateroskleroza [Patch-clamp spectroscopy as a method for diagnosing atherosclerosis]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 6(S4): 19-20. [in Russian]

Gradov, Gradova, 2015 – Gradov, O., Gradova, M. (2015). MS-patch-clamp or the possibility of mass spectrometry hybridization with patch-clamp setups for single cell metabolomics and channelomics. *Advances in Biochemistry*. 3: 66–71.

Gradov, Gradova, 2021 – Gradov, O., Gradova, M. (2021). MS-patch-clamp or the possibility of mass spectrometry hybridization with patch-clamp setups for single cell metabolomics and channelomics: An advanced research [invited reprint]. *NICB*. 6: 52-60.

Gradov, Notchenko, 2012a – Gradov, O.V., Notchenko, A.V. (2012). Accessible morphohistochemical labs-on-a-chip based on different counting chambers' grids: microfluidic morphodynamical workstations. *Morphologia*. 6(1): 5-19.

Gradov, Notchenko, 2012b – Gradov, O.V., Notchenko, A.V. (2012). Hemocytometer-based simple morphometric lab-on-a-chip with RF-identification & translation of cell culture histochemical monitoring data. *Journal of Radio Electronics*. 2: 5. [Electronic resource]. URL: [http://jre.cplire.ru/jre/feb12/5/abstract\\_e.html](http://jre.cplire.ru/jre/feb12/5/abstract_e.html)

Griffith et al., 2006 – Griffith, W.H., Han, S.H., McCool, B.A., Murchison, D. (2006). Molecules and membrane activity: single-cell RT-PCR and patch-clamp recording from central neurons. *Neuroanatomical Tract-Tracing*. 3: 142-174.

Guha Ray et al., 2021 – Guha Ray, P., Saha, B., Vaidya, P., Bora, H., Dixit, K., Biswas, A., Dhara, S. (2021). Tailoring multi-functional 1D or 2D nanomaterials: an approach towards engineering futuristic ultrasensitive platforms for rapid detection of microbial strains. In: *BioSensing, Theranostics, and Medical Devices: From Laboratory to Point-of-Care Testing* (pp. 233-264). Singapore: Springer Singapore.

Hinner et al., 2004 – Hinner, M.J., Hübener, G., Fromherz, P. (2004). Enzyme-induced staining of biomembranes with voltage-sensitive fluorescent dyes. *The Journal of Physical Chemistry B*. 108(7): 2445-2453.

Hinner et al., 2006 – Hinner, M.J., Hübener, G., Fromherz, P. (2006). Genetic targeting of individual cells with a voltage - sensitive dye through enzymatic activation of membrane binding. *CHEMBIOCHEM*. 7(3): 495-505.

Hung et al., 2005 – Hung, P.J., Lau, A.Y., Lee, L.P. (2005, May). Raised lateral patch clamp array. In *2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology* (pp. 368-370). IEEE.

Ikeda et al., 2015 – Ikeda, R., Ling, J., Cha, M., Gu, J.G. (2015). In situ patch-clamp recordings from Merkel cells in rat whisker hair follicles, an experimental protocol for studying tactile transduction in tactile-end organs. *Molecular Pain*. 11: s12990-015.

Inada et al., 2020 – Inada, Y., Funai, Y., Yamasaki, H., Mori, T., Nishikawa, K. (2020). Effects of sevoflurane and desflurane on the nociceptive responses of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord dorsal horn: An in vivo patch-clamp analysis. *Molecular Pain*. 16: 1744806920903149.

Ioniță et al., 2023 – Ioniță, M., Vlăsceanu, G. M., Toader, A. G., Manole, M. (2023). Advances in Therapeutic Contact Lenses for the Management of Different Ocular Conditions. *Journal of Personalized Medicine*. 13(11): 1571.

Ismaili et al., 2020 – Ismaili, D., Geelhoed, B., Christ, T. (2020). Ca<sup>2+</sup> currents in cardiomyocytes: How to improve interpretation of patch clamp data? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 157: 33-39.

Jamieson, MacDonald, 2002 – Jamieson, C.V., MacDonald, A.G. (2002). A method of patch clamp recording in hyperbaric oxygen. *Undersea & hyperbaric medicine*. 29(4): 286.

Jardemark et al., 1997 – Jardemark, K., Orwar, O., Jacobson, I., Moscho, A., Zare, R.N. (1997). Patch clamp detection in capillary electrophoresis. *Analytical chemistry*. 69(17): 3427-3434.

Jardemark et al., 1997 – Jardemark, K., Orwar, O., Jacobson, I., Moscho, A., Fishman, H.A., Hamberger, A., Sandberg, M., Scheller, R.H., Zare, R.N. (1997). Patch Clamp Detection of Neuroreceptor Modulators in Capillary Electrophoresis. In: *Neurochemistry: Cellular, Molecular, and Clinical Aspects*, 1131-1138.

Kaestner, 2015 – Kaestner, L. (2015). Channelizing the red blood cell: molecular biology competes with patch-clamp. *Frontiers in molecular biosciences*. 2: 46.

Kapalla et al., 2024 – Kapalla, M., Busch, A., Wolk, S., Reeps, C. (2024). Open Retrograde Stenting of Proximal Innominate and Common Carotid Artery Stenosis. *Journal of Personalized Medicine*. 14(3): 223.

Kawahara, 1989 – Kawahara, K. (1989). Progress in methods of studying renal tubular transport. The patch clamp. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 47(7): 1460-1465.

Kirichok, Lishko, 2011 – Kirichok, Y., Lishko, P.V. (2011). Rediscovering sperm ion channels with the patch-clamp technique. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 17(8): 478-499.

Koga et al., 2010 – Koga, K., Li, X., Chen, T., Steenland, H. W., Descalzi, G., Zhuo, M. (2010). In vivo whole-cell patch-clamp recording of sensory synaptic responses of cingulate pyramidal neurons to noxious mechanical stimuli in adult mice. *Molecular pain*. 6: 1744-8069.

Koizumi et al., 2004 – Koizumi, A., Jakobs, T. C., Masland, R.H. (2004). Inward rectifying currents stabilize the membrane potential in dendrites of mouse amacrine cells: patch-clamp recordings and single-cell RT-PCR. *Mol Vis*. 10(42): 328-340.

Kozuka et al., 2016 – Kozuka, Y., Kawamata, M., Furue, H., Ishida, T., Tanaka, S., Namiki, A., Yamakage, M. (2016). Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons after spinal cord hemisection revealed by analysis using in vivo patch-clamp recording. *Molecular Pain*. 12: 1744806916665827.

Krummen et al., 2010 – Krummen, D.E., Oshodi, G., Narayan, S.M. (2010). Integrating State-of-the-Art Computational Modeling with Clinical Practice: The Promise of Numerical Methods. In: *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine* (pp. 1-19). New York, NY: Springer New York.

Ku et al., 2013a – Ku, Y.S., Shyu, D.M., Lin, Y. S., Cho, C.H. (2013). Infrared differential interference contrast microscopy for 3D interconnect overlay metrology. *Optics Express*. 21(16): 18884-18898.

Ku et al., 2013b – Ku, Y.S., Shyu, D.M., Lin, Y.S., Cho, C.H. (2013). Infrared differential interference contrast microscopy for overlay metrology on 3D-interconnect bonded wafers. *Proc. SPIE*. 8788: 564-571.

Kuehs et al., 2022 – Kuehs, S., Teege, L., Hellberg, A.K., Stanke, C., Haag, N., Kurth, I., Blum, R., Nau, C., Leipold, E. (2022). Isolation and transfection of myenteric neurons from mice for patch-clamp applications. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 1076187.

Kuhn et al., 2004 – Kuhn, B., Fromherz, P., Denk, W. (2004). High sensitivity of Stark-shift voltage-sensing dyes by one-or two-photon excitation near the red spectral edge. *Biophysical journal*. 87(1): 631-639.

Laguta et al., 2024 – Laguta, A., Vodolazkaya, N., Nerukh, D. (2024). The Spectrophotometric Determination of the Patchy Surface Potential of Viruses Using pH-Sensitive Molecular Probes. *Journal of Chemical Education*. 101(3): 1190-1197.

Lambolez et al., 1995 – Lambolez, B., Audinat, E., Bochet, P., Rossier, J. (1995). Patch-clamp recording and RT-PCR on single cells. *Neuromethods*. 26: 193-231.

Lambolez, Rossier, 1996 – Lambolez, B., Rossier, J. (1996). Functional and molecular analysis of glutamate-gated channels by patch-clamp and RT-PCR at the single cell level. *Neurochemistry international*. 28(2): 119-136.

Layachi et al., 2022 – Layachi, M., Casas-Ferrer, L., Massiera, G., Casanellas, L. (2022). Rheology of vesicle prototissues: A microfluidic approach. *Frontiers in Physics*. 10: 1045502.

Lechien, 2023 – Lechien, J.R. (2023). Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine*. 13(11): 1567.

Liang, Luo, 2021 – Liang, X., Luo, H. (2021). Optical tissue clearing: Illuminating brain function and dysfunction. *Theranostics*. 11(7): 3035.

Lin et al., 2020 – Lin, Z., Meng, L., Zou, J., Zhou, W., Huang, X., Xue, S., Bian, T., Yuan, T., Niu, L., Guo, Y., Zheng, H. (2020). Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy. *Theranostics*. 10(12): 5514.

Linders et al., 2022 – Linders, L.E., Supiot, L.F., Du, W., D'Angelo, R., Adan, R.A., Riga, D., Meye, F.J. (2022). Studying synaptic connectivity and strength with optogenetics and patch-clamp electrophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(19): 11612.

Lledo et al., 1994 – Lledo, P.M., Mason, W.T., Zorec, R. (1994). Study of stimulus-secretion coupling in single cells using antisense oligodeoxynucleotides and patch-clamp techniques to inhibit specific protein expression. *Cellular and molecular neurobiology*. 14: 539-556.

Lorenz et al., 1996 – Lorenz, D., Wiesner, B., Winkler, A., Krause, E., Beyermann, M., Bienert, M. (1996). Peptide-induced mast cell activation: translocation and patch-clamp studies. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 65: 93.

Luo et al., 2012 – Luo, H. Y., Liang, H. M., Hu, X. W., Tang, M. (2012). Expression of Kir2. 1, SCN5a and SCN1b channel genes in mouse cardiomyocytes with various electric properties: patch clamp combined with single cell RT-PCR study. *Sheng li xue bao:[Acta Physiologica Sinica]*. 64(1): 82-86.

Ma et al., 2014 – Ma, B., Xu, G., Wang, W., Enyeart, J. J., Zhou, M. (2014). Dual patch voltage clamp study of low membrane resistance astrocytes in situ. *Molecular Brain*. 7: 1-12.

Maher et al., 2007 – Maher, M.P., Wu, N.T., Ao, H. (2007). pH-insensitive FRET voltage dyes. *SLAS Discovery*. 12(5): 656-667.

Manic et al., 2022 – Manic, M., Vitković, N., Mitic, J. (2022). Design and Manufacturing of the Personalized Plate Implants. In: *Personalized Orthopedics: Contributions and Applications of Biomedical Engineering* (pp. 185-219). Cham: Springer International Publishing.

Mansell et al., 2014 – Mansell, S.A., Publicover, S.J., Barratt, C.L.R., Wilson, S.M. (2014). Patch clamp studies of human sperm under physiological ionic conditions reveal three functionally and pharmacologically distinct cation channels. *Molecular Human Reproduction*. 20(5): 392-408.

Mantri & Sapra, 2013 – Mantri, S., Sapra, K.T. (2013). Evolving protocells to prototissues: rational design of a missing link. *Biochemical Society Transactions*. 41(5): 1159-1165.

Marteau et al., 2007 – Marteau, J.B., Gambier, N., Jeannesson, E., Siest, G., Visvikis-Siest, S. (2007). Pharmacogenomics and antihypertensive drugs: a path toward personalized medicine. *Personalized Medicine*. 4(4): 393-412.

Matsubayashi et al., 2004 – Matsubayashi, H., Inoue, A., Amano, T., Seki, T., Nakata, Y., Sasa, M., Sakai, N. (2004). Involvement of  $\alpha 7$ - and  $\alpha 4\beta 2$ -type postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors in nicotine-induced excitation of dopaminergic neurons in the substantia nigra: a patch clamp and single-cell PCR study using acutely dissociated nigral neurons. *Molecular brain research*. 129(1-2): 1-7.

McCain, 2016 – McCain, M.L. (2016). 9 Heart-on-a-Chip. *Regenerative Medicine Technology: On-a-Chip Applications for Disease Modeling, Drug Discovery and Personalized Medicine*. 110: 187.

Melgati et al., 2023 – Melgari, D., Calamaio, S., Frosio, A., Prevostini, R., Anastasia, L., Pappone, C., Rivolta, I. (2023). Automated patch-clamp and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: A synergistic approach in the study of Brugada syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(7): 6687.

Meng, 1999 – Meng, Q.J. (1999). The advances of the research work on lens cells using patch clamp technique. *Hang Tian yi xue yu yi xue Gong Cheng = Space Medicine & Medical Engineering*. 12(6): 456-458.

Mester et al., 2021 – Salgado, M., Elizondo-Vega, R., Villar, P.S., Konar, M., Gallegos, S., Tarifeño-Saldivia, E., Luz-Crawford, P., Aguayo, L.G., Araneda, R.C., Uribe, E., García-Robles, M.Á. (2022). GKR-dependent modulation of feeding behavior by tanycyte-released monocarboxylates. *Theranostics*. 12(4): 1518.

Milone et al., 1994 – Milone, M., Hutchinson, D.O., Engel, A.G. (1994). Patch - clamp analysis of the properties of acetylcholine receptor channels at the normal human endplate. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 17(12): 1364-1369.

[Mutreja et al., 2019](#) – *Mutreja, R., Baba, S. A., Navani, N.K.* (2019). Nucleic acid aptamers as emerging tools for diagnostics and theranostics. *Methods in Molecular Biology*. 2054: 201-221.

[Nakaya et al., 1988](#) – *Nakaya, Y., Nakaya, S., Mori, H.* (1988). Application of a loose patch clamp to isolated vascular smooth muscle cells. *The Tokushima journal of experimental medicine*. 35(3-4): 63-68.

[Naziroğlu, 2017](#) – *Naziroğlu, M.* (2017). Activation of TRPM2 and TRPV1 channels in dorsal root ganglion by NADPH oxidase and protein kinase C molecular pathways: a patch clamp study. *Journal of molecular neuroscience*. 61: 425-435.

[Ng, Fromherz, 2011](#) – *Ng, D.N., Fromherz, P.* (2011). Genetic targeting of a voltage-sensitive dye by enzymatic activation of phosphonoxyethyl-ammonium derivative. *ACS Chemical Biology*. 6(5): 444-451.

[Nissant et al., 2004](#) – *Nissant, A., Lourdel, S., Baillet, S., Paulais, M., Marvao, P., Teulon, J., Imbert-Teboul, M.* (2004). Heterogeneous distribution of chloride channels along the distal convoluted tubule probed by single-cell RT-PCR and patch clamp. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 287(6): F1233-F1243.

[Notchenko, Gradov, 2011](#) – *Notchenko, A.V., Gradov, O.V.* (2011). Topological laser speckle analyzer of differentiation and proliferation activity during morphogenesis in cell cultures. *Morphologia*. 5(4): 10-19

[Notchenko, Gradov, 2013a](#) – *Notchenko, A.V., Gradov, O.V.* (2013). Elementary morphometric labs-on-a-chip based on hemocytometric chambers with radiofrequency culture identification and relay of spectrozonal histochemical monitoring. *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2(1): 2013005968.

[Notchenko, Gradov, 2013b](#) – *Notchenko, A.V., Gradov, O.V.* (2013). A Five-Axis Arm-Manipulator Laser System and an Algorithm for Digital Processing of Output Data for Recording and Morpho-Topological Identification of Cell and Tissue Structures in Histomorphogenesis. *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2(1): 2013005967.

[Obo et al., 2002](#) – *Obo, M., Konishi, S., Otaka, Y., Kitamura, S.* (2002). Effect of magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*. 23(4): 306-314.

[Orekhov, Gradov, 2016](#) – *Gradov, O.V., Orekhov, F.K.* (2016). Korrelyatsionnaya patch-klamp-spektrometriya ionnykh kanalov – sochetanie spektral'nogo analiza elektrofiziologicheskogo otklika kanaloma v nezhestkom real'nom vremeni i metodov spektroskopii ionnykh kanalov kak koordinatsionnykh (kompleksnykh) struktur [Correlation patch-clamp spectrometry of ion channels – a combination of spectral analysis of the electrophysiological response of the channelome in non-rigid real time and methods of spectroscopy of ion channels as coordination (complex) structures.]. *Biomeditsinskaya inzheneriya i elektronika*. (2(13)): 5-28. [in Russian]

[Orwar et al., 1996](#) – *Orwar, O., Jardemark, K., Jacobson, I., Moscho, A., Fishman, H.A., Scheller, R.H., Zare, R.N.* (1996). Patch-clamp detection of neurotransmitters in capillary electrophoresis. *Science*. 272(5269): 1779-1782.

[Park et al., 2023](#) – *Park, Y.S., Koo, Y.S., Ha, S., Lee, S., Sim, J.H., Kim, J.U.* (2023). Total Intravenous Anesthesia Protocol for Decreasing Unacceptable Movements during Cerebral Aneurysm Clipping with Motor-Evoked Potential Monitoring: A Historical Control Study and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 13(8): 1266.

[Pearce et al., 2005](#) – *Pearce, T.M., Oakes, S.G., Blake, A.J., Williams, J.C.* (2005, May). Open environment micro device for integration of patch clamp instrumentation with targeted microfluidic chemical delivery. In: *2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology* (pp. 22-25). IEEE.

[Pölönen et al., 2020](#) – *Pölönen, R.P., Swan, H., Aalto-Setälä, K.* (2020). Mutation-specific differences in arrhythmias and drug responses in CPVT patients: simultaneous patch clamp and video imaging of iPSC derived cardiomyocytes. *Molecular Biology Reports*. 47(2): 1067-1077.

[Polykandriotis et al., 2022](#) – *Polykandriotis, E., Daenicke, J., Bolat, A., Grüner, J., Schubert, D.W., Horch, R.E.* (2022). Individualized wound closure—mechanical properties of suture materials. *Journal of Personalized Medicine*. 12(7): 1041.

- Rabe et al., 1999 – Rabe, H., Koschorek, E., Nona, S. N., Ritz, H. J., Jeserich, G. (1999). Voltage-gated sodium and potassium channels in radial glial cells of trout optic tectum studied by patch clamp analysis and single cell RT-PCR. *Glia*. 26(3): 221-232.
- Rae, Levis, 1984 – Rae, J.L., Levis, R.A. (1984). Patch voltage clamp of lens epithelial cells: theory and practice. *Molecular physiology*. 6(1-2): 115-162.
- Ramsay et al., 2021 – Ramsay, K., Levy, J., Gobbo, P., Elvira, K.S. (2021). Programmed assembly of bespoke prototissues on a microfluidic platform. *Lab on a Chip*. 21(23): 4574-4585.
- Rapedius et al., 2022 – Rapedius, M., Obergrussberger, A., Humphries, E.S., Scholz, S., Rinke-Weiss, I., Goetze, T.A., Brinkwirth, N., Rotordam, M.G., Strassmaier, T., Randolph, A., Friis, S. (2022). There is no F in APC: using physiological fluoride-free solutions for high throughput automated patch clamp experiments. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 982316.
- Reisqs et al., 2023 – Reisqs, J.B., Moreau, A., Sleiman, Y., Charrabi, A., Delinière, A., Bessière, F., Gardey, K., Richard, S., Chevalier, P. (2023). Spironolactone as a potential new treatment to prevent arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy cell model. *Journal of Personalized Medicine*. 13(2): 335.
- Remillard, Yuan, 2004 – Remillard, C.V., Yuan, J.X.J. (2004). Measurement of Ionic Currents and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Using Patch Clamp and Fluorescence Microscopy Techniques. In: *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Cellular and Molecular Mechanisms* (pp. 569-582). Boston, MA: Springer US.
- Ridley et al., 2022 – Ridley, J., Manyweathers, S., Tang, R., Goetze, T., Becker, N., Rinke-Weiß, I., Kirby, R., Obergrussberger, A., Rogers, M. (2022). Development of ASIC1a ligand-gated ion channel drug screening assays across multiple automated patch clamp platforms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 982689.
- Robinson et al., 2005 – Robinson, T., Cross, D., Blakstvedt, A., Chan, C., Soykan, O. (2005). In vitro action potential measurement using voltage sensitive dyes: an alternative to patch clamp analysis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 38(5): 863.
- Rosholm et al., 2022 – Rosholm, K.R., Badone, B., Karatsiompani, S., Nagy, D., Seibertz, F., Voigt, N., Bell, D.C. (2022). Adventures and advances in time travel with induced pluripotent stem cells and automated patch clamp. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15: 898717.
- Rossier et al., 2004 – Rossier, J. (2004). Proteome, transcriptome and metabolome of single cell: harvesting with patch-clamp pipettes. *Molecular & Cellular Proteomics*. 3(10): S186.
- Sachs, 1988 – Sachs, F. (1988, November). Patch clamp: non-traditional techniques. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 897-898). IEEE.
- Sachse, 2010 – Sachse, F.B. (2010). Patient-Specific Modeling of Structure and Function of Cardiac Cells. In: *Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine*, 43-61. Springer, New York.
- Saggu, Desai, 2018 – Saggu, G., Desai, S. (2018). Patch-clamp of the *P. falciparum* digestive vacuole identifies a novel channel and antimalarial target. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 99(4): 667.
- Salgado et al., 2022 – Mester, J.R., Bazzigaluppi, P., Dorr, A., Beckett, T., Burke, M., McLaurin, J., Sled, J.G., Stefanovic, B. (2021). Attenuation of tonic inhibition prevents chronic neurovascular impairments in a Thy1-ChR2 mouse model of repeated, mild traumatic brain injury. *Theranostics*. 11(16): 7685.
- Salgado-Almarino, 2022 – Salgado-Almarino, J., Vicente, M., Molina, Y., Martinez-Sielva, A., Vincent, P., Domingo, B., Llopis, J. (2022). Simultaneous imaging of calcium and contraction in the beating heart of zebrafish larvae. *Theranostics*. 12(3) : 1012.
- Sauter et al., 2005 – Sauter, F., d'Hahan, N. P., Pudda, C., Charles, R., Sordel, T., Garnier-Raveaud, S., Chatelain, F. (2005, May). New polymer packaging for planar patch-clamp. In: *2005 3rd IEEE/EMBS Special Topic Conference on Microtechnology in Medicine and Biology* (pp. 363-364). IEEE.
- Schmid et al., 1998 – Schmid, S., Wheeler-Schilling, T.H., Fauser, S., Guenther, E. (1998). Expression of NMDA receptors in developing retinal ganglion cells: Patch-clamp studies combined with quantitative analysis of single-cell RT-PCR. *European Journal of Neuroscience*. 10(S): 127.



[Schubert et al., 1986](#) – Schubert, B., Bodewei, R., Hering, S., Wollenberger, A. (1987). Cell-attached patch clamp measurement of macroscopic rapid inward sodium current in cultured heart cell reagggregates. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 19(11): 1129-1139.

[Schubert et al., 1986](#) – Schubert, B., Hering, S., Bodewei, R. (1986). Patch voltage clamp measurement of ionic currents in cultured heart cell reagggregates. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 18: 70.

[Schwach et al, 2022](#) – Schwach, V., Cofiño-Fabres, C., Ten Den, S. A., Passier, R. (2022). Improved atrial differentiation of human pluripotent stem cells by activation of retinoic acid receptor alpha (RARα). *Journal of personalized medicine*. 12(4): 628.

[Seemann et al., 2012](#) – Seemann, K. M., Kiefersauer, R., Jacob, U., Kuhn, B. (2012). Optical pH detection within a protein crystal. *The Journal of Physical Chemistry B*. 116(33): 9873-9881.

[Seifert et al., 2002](#) – Seifert, G., Becker, A., and Steinhäuser, C. (2002). Combining Patch-Clamp Techniques with RT-PCR. *Neuromethods*. 35: 301-330.

[Seto et al., 1999](#) – Seto, E., Hayashi, Y., Mori, T. (1999). Patch clamp recording of the responses to three bitter stimuli in mouse taste cells. *Cellular and Molecular Biology*. 45(3): 317-325.

[Siest et al., 2008](#) – Siest, G., Berrahmoune, H., Marteau, J.B., Visvikis-Siest, S. (2008). Pharmacogenomics and Cardiovascular Drugs. In: *Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Methods in Pharmacology and Toxicology)*. Humana Press, New York. 413-446.

[Silva et al., 2022](#) – Silva, I. A., Laselva, O., Lopes-Pacheco, M. (2022). Advances in preclinical in vitro models for the translation of precision medicine for cystic fibrosis. *Journal of Personalized Medicine*. 12(8): 1321.

[Sirsi, Borden, 2012](#) – Sirsi, S.R., Borden, M.A. (2012). Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents. *Theranostics*. 2(12): 1208.

[Sparks, 2020](#) – Sparks, J.F. (2020). Utilising inorganic protocells in hydrogel-based prototissues (Doctoral dissertation, University of Bristol).

[Sperelakis, 1989](#) – Sperelakis, N. (1989). Introduction: patch clamp and single-cell voltage clamp techniques and selected data. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 80: 3-7.

[Sucher et al., 2000](#) – Sucher, N.J., Deitcher, D.L., Baro, D.J., Harris Warrick, R.M., Guenther, E. (2000). Genes and channels: patch/voltage-clamp analysis and single-cell RT-PCR. *Cell and tissue research*. 302: 295-307.

[Szebényi et al., 2011](#) – Szebényi, K., Erdei, Z., Pentek, A., Sebe, A., Orban, T. I., Sarkadi, B., Apáti, Á. (2011). Human pluripotent stem cells in pharmacological and toxicological screening: new perspectives for personalized medicine. *Personalized Medicine*. 8(3): 347-364.

[Takeda et al., 2010](#) – Takeda, M., Takahashi, M., Nasu, M., Matsumoto, S. (2010). In vivo patch-clamp analysis of response properties of rat primary somatosensory cortical neurons responding to noxious stimulation of the facial skin. *Molecular Pain*. 6: 1744-8069.

[Taylor et al., 1993](#) – Taylor, A., Bermudez, I., Beadle, D.J. (1993). Pharmacology of the GABA receptor of insect central neurones in culture: A patch-clamp study. In: *Comparative Molecular Neurobiology*, 146-171.

[Teisseyre, 2001](#) – Teisseyre, A. (2001). The " patch-clamp" technique and its application in investigations of the properties of human T lymphocyte potassium channels. *Cellular & molecular biology letters*. 6(1): 93-105.

[Towbin, Vatta, 2010](#) – Towbin, J.A., Vatta, M. (2010). Genetics and Genomics of Arrhythmias. In: *Essentials of Genomic and Personalized Medicine* (pp. 350-373). Academic Press, San Diego – Burlington – London.

[Tsurusaki et al., 1994](#) – Tsurusaki, M., Akasu, T., Shoji, S. (1994). Patch-clamp Analysis of Hypoglycemia-induced Inhibition of Synaptic Transmission in the Rat Dorsolateral Septal Nucleus. *The Kurume Medical Journal*. 41(2): 65-72.

[Tsuzuki et al., 2000](#) – Tsuzuki, K., Lambolez, B., Audinat, E., Porter, J. T., Cauli, B., Rossier, J. (2000). Combined single cell RT-PCR analysis with patch clamp recording in acute brain slices. *Japanese Journal of Pharmacology*. 82: 12.

[Tsuzuki, 1998](#) – Tsuzuki, K. (1998). Analysis of molecular basis of neuronal properties using the patch-clamp RT-PCR method. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 56(7): 1681-1687.

[Upadhye et al., 2011](#) – Upadhye, K.V., Candiello, J.E., Davidson, L.A., Lin, H. (2011). Whole-cell electrical activity under direct mechanical stimulus by AFM cantilever using planar patch clamp chip approach. *Cellular and molecular bioengineering*. 4: 270-280.

[Vaughan et al., 2011](#) – Vaughan, C.P., Goode, P.S., Burgio, K.L., Markland, A.D. (2011). Urinary incontinence in older adults. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 78(4): 558-570.

[Verhovcev, Gradov, 2010](#) – Verhovcev, A.G. [alias; pseudonym], Gradov, O.V. (2010). Matrix mapping in the artificial cell's & tissue's functional morphology. *Mathematical morphology. Electronic Mathematical and Biomedical Journal*. 9(3): Article ID 0421000004\0033.

[Verkerk et al., 2017](#) – Verkerk, A.O., Veerman, C.C., Zegers, J.G., Mengarelli, I., Bezzina, C.R., Wilders, R. (2017). Patch-clamp recording from human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: improving action potential characteristics through dynamic clamp. *International journal of molecular sciences*. 18(9): 1873.

[Vogel, 1989](#) – Vogel, S.M. (1989). Patch clamp analysis of chemically activated and modulated ionic channels in isolated mammalian cardiomyocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 80: 37-47.

[Vogt et al., 2021](#) – Vogt, M., Schulz, B., Wagdi, A., Lebert, J., van Belle, G.J., Christoph, J., Bruegmann, T., Patejdl, R. (2021). Direct optogenetic stimulation of smooth muscle cells to control gastric contractility. *Theranostics*. 11(11): 5569.

[Wahler, Sperelakis, 1989](#) – Wahler, G.M., Sperelakis, N. (1989). Use of the cell-attached patch clamp technique to examine regulation of single cardiac K channels by cyclic GMP. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 80: 27-35.

[Walston et al., 2015](#) – Walston, S.T., Chow, R.H., Weiland, J.D. (2015, August). Patch clamp recordings of retinal bipolar cells in response to extracellular electrical stimulation in wholemount mouse retina. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3363-3366). IEEE.

[Walston et al., 2015](#) – Walston, S.T., Chow, R.H., Weiland, J.D. (2015, August). Patch clamp recordings of retinal bipolar cells in response to extracellular electrical stimulation in whole mount mouse retina. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 3363-3366). IEEE.

[Wang et al., 2022](#) – Wang, Y., Wang, X., Qi, R., Lu, Y., Tao, Y., Jiang, D., Sun, Y., Jiang, X., Liu, C., Zhang, Y., Tao, J. (2022). Interleukin 33-mediated inhibition of A-type K<sup>+</sup> channels induces sensory neuronal hyperexcitability and nociceptive behaviors in mice. *Theranostics*. 12(5): 2232.

[Wang, Dunbar, 2010](#) – Wang, G., Dunbar, W.B. (2010, August). An integrated, low noise patch-clamp amplifier for biological nanopore applications. In: *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology* (pp. 2718-2721). IEEE.

[Wolf et al., 1993](#) – Wolf, E.W., Walker, C.F., Ide, C.F. (1993, October). A method for studying ion channel gating under magnetic stimulation conditions using the whole-cell patch-clamp technique. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1435-1436). IEEE.

[Wonderlin, 1999](#) – Wonderlin, W.F. (1999). A patch-clamp study of endoplasmic reticulum blebs produced by brefeldin-A and nocodazole. *Molecular Biology of the Cell*. 10(S): 106A.

[Wongtrakoongate et al., 2022](#) – Wongtrakoongate, P., Pakiranay, C., Kitiyanant, N. (2022). Toward Understanding Neurodegeneration Using Brain Organoids. In: *Organoid Technology for Disease Modelling and Personalized Treatment* (pp. 91-107). Cham: Springer International Publishing.

[Wu et al., 2009](#) – Wu, L.J., Li, X., Chen, T., Ren, M., Zhuo, M. (2009). Characterization of intracortical synaptic connections in the mouse anterior cingulate cortex using dual patch clamp recording. *Molecular brain*. 2: 1-12.

[Wu, 2023](#) – Wu, X. (2023). Predicting the mechanism of pyramidal neurons in synaptic integration by high-frequency electrical stimulation and patch clamp. *Proc. SPIE*. 12789: 26-29.

[Xia et al., 2008](#) – Xia, J., Kong, W., Zhu, Y., Zhou, Y., Zhang, Y., Guo, C. (2008). Spontaneous firing properties of rat medial vestibular nucleus neurons in brain slices by infrared visual patch clamp technique. *Frontiers of Medicine in China*. 2: 264-268.

Xu, Qu, 1993 – Xu, T., Qu, A. (1993, October). A new data acquisition and analysis system for patch-clamp experiments. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1035-1035). IEEE.

Yamanaka et al., 2015 – Yamanaka, M., Taniguchi, W., Nishio, N., Hashizume, H., Yamada, H., Yoshida, M., Nakatsuka, T. (2015). *In vivo* patch-clamp analysis of the antinociceptive actions of TRPA1 activation in the spinal dorsal horn. *Molecular pain*. 11: s12990-015.

Yang et al., 2014 – Yang, K.C., Wang, W., Nerbonne, J.M. (2014). Patch - Clamp Recordings from Isolated Cardiac Myocytes. In: *Manual of Research Techniques in Cardiovascular Medicine*, 50-59.

Yasui et al., 1999 – Yasui, M., Kikuchi, T., Ooba, W., Obo, M., Konishi, S., Otaka, Y. (1999). Effect of Magnetic Field Exposure on Calcium Channel Currents Using Patch-Clamp Technique. In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (pp. 581-584). Boston, MA: Springer US.

Yoshimura, 2006 – Yoshimura, M. (2006). Synaptic mechanisms of acupuncture in the spinal dorsal horn revealed by *in vivo* patch-clamp recordings. *Molecular Pain*. 2: 34-42.

Yoshimura, 2007 – Yoshimura, M. (2007). Whole-cell Patch-clamp Recording *in Vivo*. *Molecular Pain* (pp. 459-467). Springer, New York, NY.

Zeng et al., 1993 – Zeng, T., Niu, X., Kang, H. (1993, October). A low-cost patch clamp system for myocardium pharmacology experiments. In: *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1032-1032). IEEE.

Zhang et al., 2014 – Zhang, J., Qu, J., Wang, J. (2014). Patch clamp apply in cardiomyocytes derived from patient's iPS cells for individual anticancer therapy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 7(11): 4475.

Zhang et al., 2021 – Zhang, Z., Miao, X., Yao, W., Ren, J., Chen, C., Li, X., ang, J., You, Y., Lin, Y., Yin, T., Hei, Z. (2021). Molecular ultrasound imaging of neutrophil membrane-derived biomimetic microbubbles for quantitative evaluation of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Theranostics*. 11(14): 6922.

Zhang et al., 2022 – Zhang, X., Li, C., Liu, F., Mu, W., Ren, Y., Yang, B., Han, X. (2022). High-throughput production of functional prototissues capable of producing NO for vasodilation. *Nature Communications*. 13(1): 2148.

Zheng et al., 2023 – Zheng, X., Han, D., Liu, W., Wang, X., Pan, N., Wang, Y., Chen, Z. (2023). Human iPSC-derived midbrain organoids functionally integrate into striatum circuits and restore motor function in a mouse model of Parkinson's disease. *Theranostics*. 13(8): 2673.

Zhou et al., 1990 – Zhou, Z., Kang, H. G. (1990, November). Patch clamp noise from seal impedance and the pipette capacitance. In: [1990] *Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 1679-1680). IEEE.

Zhu et al., 2021 – Zhu, H., Li, Q., Liao, T., Yin, X., Chen, Q., Wang, Z., Dai, M., Yi, L., Ge, S., Miao, C., Zeng, W., Qu, L., Ju, Z., Huang, G., Xiong, W., Zeng, W. (2021). Metabolomic profiling of single enlarged lysosomes. *Nature Methods*. 18(7): 788-798.

## На пути к безлинзовой дефектоскопии стеклянных микропипеток для задач молекулярной цитологии, персонализированной и молекулярной медицины и тераностики (Обзор)

Евгений Денисович Адамович <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> ИНЭПХФ РАН, Российская Федерация

**Аннотация.** Контроль качества стеклянных микропипеток имеет первостепенное значение для обеспечения надежности и точности экспериментов по локальной фиксации

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [neurobiophys@gmail.com](mailto:neurobiophys@gmail.com) (Е.Д. Адамович)

потенциала/patch-clamp в клеточной электрофизиологии. Качество поверхности и размеры концевой апертуры используемых микропипеток напрямую влияют на качество получаемых данных. Стеклопипетки обычно используются в методах patch-clamp для обеспечения регистрации на уровне отдельных клеток или участков мембраны с ионными каналами. Пипетки вытягивают на пуллерах или "микрокузницах" и придают им нужную концевую форму для достижения желаемого диаметра кончика и, соответственно, сопротивления, которые являются решающими параметрами для успешных экспериментов. Очевидно, что высококачественная микропипетка обеспечивает надлежащее прилегание к клеточной мембране (в идеале гигаомный контакт), что позволяет точно контролировать потенциал и измерять ионные токи. Для поддержания качества микропипеток необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, используемое стекло должно иметь одинаковые свойства. "Производственный процесс" изготовления микропипеток следует контролировать, чтобы свести к минимуму различия в размере и форме наконечника, поскольку эти факторы влияют на вероятность достижения стабильного контакта с клеточной мембраной. Контроль качества патч-пипеток может включать визуальный осмотр под микроскопом для обнаружения дефектов, таких как трещины или неровности стекла (оптическая дефектоскопия), и измерение сопротивления пипеток с использованием соответствующего (в том числе импедансметрического или диэлектрического для наполненных пипеток) оборудования. Эти методы могут быть совмещены, то есть измерение сопротивления может быть проведено под микроскопическим контролем, в том числе непосредственно в процессе эксперимента.

**Ключевые слова:** методы локальной фиксации потенциала, молекулярная медицина, мембранная нейробиология, молекулярная нейробиология, фармакология, токсикология, кардиология, кардиоваскулярная фармакотерапия, искусственный морфогенез, модели нормального и патологического морфогенеза, лаборатории на чипе, organ-on-a-chip, physiome-on-a-chip, human-on-a-chip.

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA  
European Journal of Medicine  
Has been issued since 2013.  
E-ISSN: 2310-3434  
2024. 12(1): 37-61

DOI: 10.13187/ejm.2024.1.37  
<https://ejm.cherkasgu.press>



## Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Technical and Methodical Notes)

Evgenii Adamovich <sup>a, \*</sup>, Oleg V. Gradov <sup>a</sup>

<sup>a</sup> N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, CHEMBIO Dept., Moscow, Russian Federation

### Abstract

This article is the second part of a series of practical articles on optical flow detections in glass patch pipettes, begun by the publication of the review "*Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Review)*" (European Journal of Medicine. 2024. 12(1): 3-36).

**Keywords:** patch-clamp, glass pipettes, lensless imaging, holographic microscopy, biomedical engineering, cellular electrophysiology, ion channels, optical defectoscopy and flaw detection.

### 1. Введение

В предыдущей (обзорной) части данной статьи (Adamovich, 2024) уже упоминалось, что для визуализации в экспериментах с использованием патч-пипеток используются самые разнообразные методы, включая IR-DIC-микроскопию (Xia et al., 2008), методы зондовой и атомно-силовой микроскопии (Upadhye et al., 2011), флуоресцентно-микроскопические или/и микро(спектро)флуориметрические методики (Remillard, Yuan, 2004; Robinson et al., 2005; Alexandrov et al. 2015), микроинтерферометрические методы (Градов и др. 2017). В действительности, возможности приложений микроскопии в данных методиках шире, чем было показано первым автором. В одних случаях (например, методы конфокальной микроскопии (Hüser et al., 1996; Orr et al., 2001; Liu, 2012; Koffman et al., 2018; Mao et al., 2020)) возможно исследование в параллельном (синхронном) режиме. В других случаях (например, электронная микроскопия (Plattner et al., 1992; Trotier et al., 1998; Kawa, 2010a, 2010b), особенно высоковольтная (Jung et al., 1987)) речь, как правило, идёт только лишь о последовательных исследованиях: сначала *in vivo* или *in situ* анализируется динамика и физиология биомембран, а затем анализируется статика - цитофизиология, т.е. их анатомия /ультраструктура клетки.

Однако дефектоскопия патч-микропипеток не представляла до последнего времени специального предмета исследования (несколько косвенно задействующих её работ 40-летней давности и далее, выполненные на элементарном (общедоступном тогда уровне техники, лишь подтверждают тезис). Поэтому к её рассмотрению мы подойдём не через подбор прямых аналогов и предшествующих работ, а от микроскопии стекла в целом.

\* Corresponding author

E-mail addresses: [neurobiophys@gmail.com](mailto:neurobiophys@gmail.com) (E.D. Adamovich), [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (O.V. Gradov)

Общеизвестно, что дефекты стекол и стеклянных изделий исследуются различными методами микроскопии и имэджинга, такими, как (приводятся лишь некоторые наиболее релевантные ссылки по БД Google Scholar):

– Оптическая микроскопия, в том числе - *in situ* методы, например – с СВЧ-нагревом в процессе микроскопии ([Lee et al., 2019](#));

– В случае наличия люминесцирующих включений – люминесцентная микроскопия ([Wu et al., 2014](#));

– Терагерцовый имэджинг ([Oh et al., 2018](#));

– Рамановская микроскопия ([Bowden et al., 1990](#); [Swaenen et al., 2010](#); [Kitahara et al., 2011](#));

– Микроскопия дифференциального интерференционного контраста ([Reschke et al., 1993](#));

– Голографическая микроскопия, в том числе цифровые голографические методы, начиная с появления соответствующих детекторов (в частности, ПЗС или КМОП-матриц) и аналого-цифровых преобразователей ([Shan et al., 2024](#));

– Электронная микроскопия ([Fenn, 2002](#)), преимущественно – SEM/сканирующая электронная микроскопия ([Rouse & Kiyohara, 1985](#)), в особенности – SEM-EDX (с картированием элементного состава при использовании энергодисперсионной спектрометрии, то есть – полуколичественного анализа методами спектрометрии вторично-эмиссионного рентгеновского излучения) ([Valdrè, 1991](#); [Valdrè, 1991](#); [Gibim et al., 1997](#); [Jezikova et al., 2018](#)); мы специально не рассматриваем здесь методики, используемые для анализа стекол в физическом смысле слова, *sensu lato*, которые в ряде случаев на соответствующих масштабах структуры эффективно исследуют методами просвечивающей электронной микроскопии ([Li et al., 2002](#)), но данный подход, что вполне очевидно, никак не может быть использован для квалиметрии патч-пипеток;

– Что логично вытекает из ранее цитированной работы ([Jezikova et al., 2018](#)), масс-спектрометрический имэджинг ([Zanini et al., 2021](#); [Zanini et al., 2021](#)); в настоящее время этот тренд достиг своего апогея, однако следует отметить, что начало ему было дано в 1970–1980-е гг. пионерскими работами Марты Спитцер-Аронсон (в частности, её программной работой "Ion microanalysis: a new method for the study of glasses by mass spectrometry and ion imaging" (1977)), в действительности, с 1970-х по 1990-е гг. работавшей, преимущественно, со стеклами для археологических или музееведческих исследований ([Spitzer-Aronson, 1975](#); [Spitzer-Aronson, 1976](#); [Spitzer-Aronson, 1977a](#); [Spitzer-Aronson, 1977b](#); [Spitzer-Aronson, 1977c](#); [Spitzer-Aronson, 1977d](#); [Spitzer-Aronson, 1977e](#); [Spitzer-Aronson, 1977f](#); [Spitzer-Aronson, 1979](#); [Spitzer-Aronson, 1980a](#); [Spitzer-Aronson, 1980b](#); [Spitzer-Aronson, 1981](#); [Spitzer-Aronson, 1989](#); [Spitzer-Aronson, 1995](#); [Spitzer-Aronson, Peuches, 1975](#)), применяя, как можно видеть из цитированных работ, также методы физики элементарных частиц и атомного ядра, оптической и электронной микроскопии, а также рентгеновского картирования (так, программная работа "Ion microanalysis: a new method for the study of glasses by mass spectrometry and ion imaging" ([Spitzer-Aronson, 1977f](#)) доложена на 11-м Международном стекольном конгрессе в Праге в июле 1977 г. под патронажем Парижской Laboratoire de physique corpusculaire; она также доступна до настоящего времени в репозитории Laboratoire de Recherche des Monuments Historiques, 29 Rue de Paris, 77420 Champs-sur-Marne, France);

– Атомно-силовая микроскопия ([Tang et al., 1997](#));

– Ультразвуковой эхо-локационный (макро-)анализ и ультразвуковая микроскопия ([Masonkina, Kalnins, 2013](#)); и так далее (по подсчетам авторов, для анализа структуры и дефектов стекла (однократно или более) использовано несколько десятков методов – то есть более, чем 3/4 подходящих для этого, по физическим критериям, методов).

Весьма существенный аспект подобных прикладных исследований (часто в большей степени, чем детектирование свилей) представляет анализ различных форм включений в стекле. Для этого, кроме стандартной световой микроскопии (как правило, на отражение ([Virgoe, 1967](#))) и методов, основанных на поглощении или рассеянии излучения ([Lu et al., 2018](#)), применяются методы и технологии рамановской микроскопии ([Bowden et al., 1990](#); [Swaenen et al., 2010](#)), электронной микроскопии ([Zavelsky et al., 2000](#); [Krauss et al., 2018](#)), оптической и рентгеновской томографии ([Pamukcu et al., 2011](#)), получения изображения с использованием масс-спектрометрии вторичных ионов (ВИМС = SIMS imaging = TOF SIMS imaging ([Florentin et al., 2018](#))), терагерцового имэджинга ([Pantano et al., 1999](#); [Zhang et al.,](#)

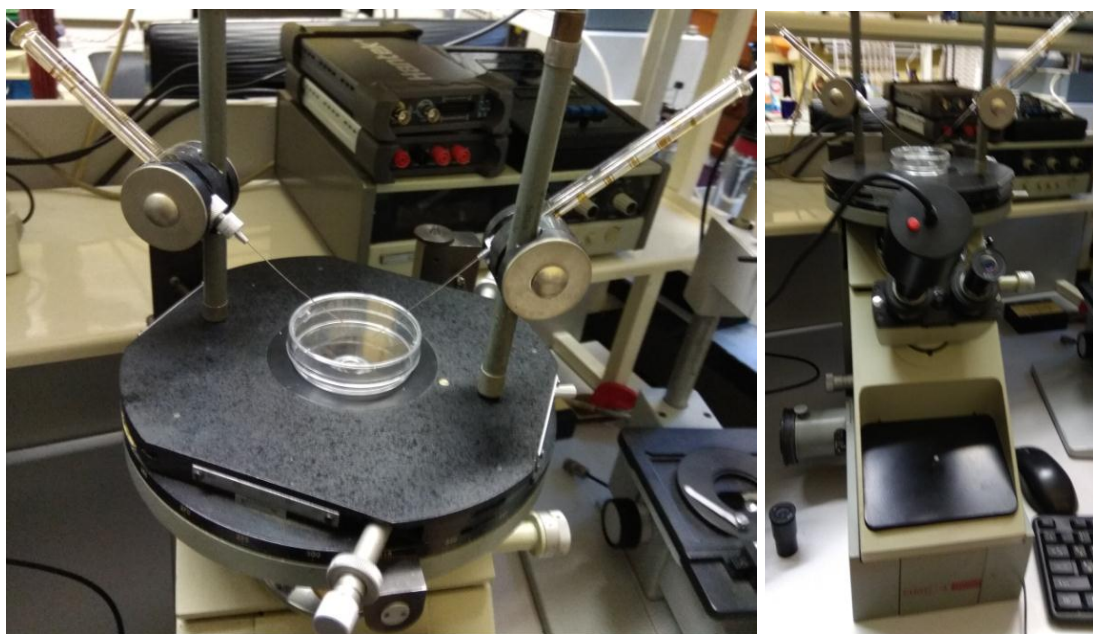
2016). Как можно видеть из цитированной литературы, нередко образцы стекла, для исследования которых используются перечисленные методы микроскопии/имэджинга, представляют собой стекла естественного происхождения (тектиты, микрообразцы корки метеоритов и т.д.), а также археологические образцы. Однако, в действительности, исходя из физической фиксации условий получения и внешних воздействий в ходе изготовления стекла в виде дефектов, можно говорить о целесообразности использования специальным образом приготавливаемых стекол с микродефектами или возможностью их регистрации, как позиционно-чувствительных ("имэджинговых") детекторов в диапазоне физического воздействия, обеспечивающего образование соответствующих дефектов (Wu et al., 2012; Kurobori et al., 2015). Отметим, что подобные подходы используются в ультрафиолетовой области спектра, так как УФ используется для паттернинга (полимерных) материалов для создания инструментов для патч-кламп (Pfleging et al., 2008).

Аналогично только что аннотированному подходу, патч-пипетка, вытягиваемая при определенных условиях, запечатлевает в себе (микро-)структурные дефекты, говорящие об условиях её изготовления. Поэтому правильно подобранный метод визуализации этих дефектов, особо - применимый для *in situ* контроля в процессе её изготовления, позволит контролировать техпроцесс и подбирать наиболее эффективные режимы получения столь качественных пипеток, дефекты которых (или, корректнее, их отсутствие) не повлияют на результаты патч-кламп-экспериментов в электрофизическом/электрофизиологическом и в оптическом (как "имэджинговом", так и "световодном") аспекте. Последнее особенно важно для патч-кламп-экспериментов с лазерной абляцией, лазерной фотостимуляцией или лазерной микроургией в процессе регистрации (Taylor, Brownlee, 1992; Henriksen, Assmann, 1995; Henriksen, Assmann, 1997; Henriksen et al., 1996; Karu et al., 1996, 1997; Molnar, Nadler, 1997; Roberts et al., 1997; Helm et al., 2009; Yao et al., 2009; Lee et al., 2012; Stevanović et al., 2021; Pajić et al., 2023, 2024), в особенности – для версий, в которых пучок подаётся через патч-капилляр как световод/оптический волновод. Также специальные марки стекла в патч-пипетке, в частности – радиационно-чувствительные стекла (как трековые детекторы, так и радиолуминесцентные и иные детекторы, общеизвестные с 1930-х - 1980-х гг. XX века (см.: Landsberg, Weyl, 1939; Khovanov et al., 1970; Mubarakmand et al., 1977; Farid, 1985a; Farid, 1985b; Singh, Virk, 1988; Singh, Virk, 1989; Singh, Virk, 1990a; Singh, Virk, 1990b; Garg et al., 1989; Hille et al., 1990; Ghosh et al., 1997; Caldas, Quezada, 2002; Singh, Kaur Sandhu, 2006; Singh et al., 2007; Maki et al., 2010; Świontek et al., 2021; De Gruttola, 2024), могут быть использованы для дозиметрии в фотодинамических и радиационно-медицинских экспериментах на клеточном уровне, а также для регистрации излучений в радиоавтографически детектирующей технике патч-кламп измерений ("радиоавтографически-детектирующий патч-кламп" в цитологических исследованиях (Градов, 2016)).

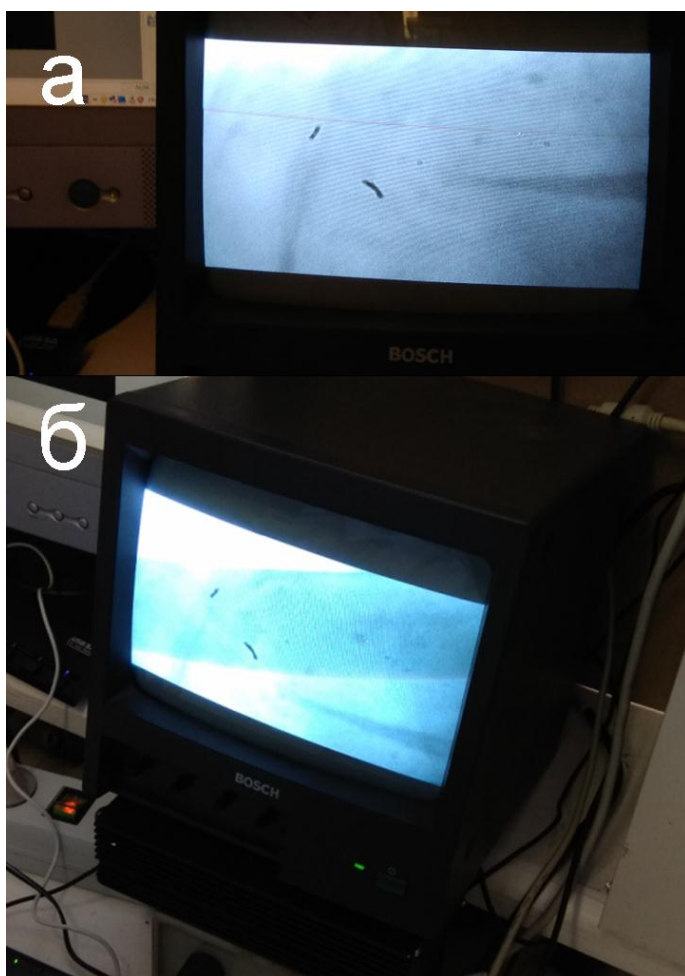
## 2. Материалы и техника эксперимента

В личном опыте авторов в период работы Группы биофизического приборостроения (работавшей по проектам РФФИ О.В. Градова и инициативным электрофизиологическим и микроскопическим темам) в ИНЭПХФ (по 2018 год) для дефектоскопического контроля электрофизиологических микроэлектродов, утоненных "гамильтоновых" микрошприцов, нанолитровых пипеток-дозаторов для (микро)осмометров и т.п. изначально мы пытались использовать самодельную установку на базе металлографического микроскопа с крайне низким разрешением (Рисунок 1).

Но при попытках её адаптации для анализа патч-пипеток и аналогичных продуктов работы с микрокузницей было получено крайне низкокачественное изображение (Рисунок 2). Поэтому возник вопрос о необходимости подбора или же создания специализированного устройства для исследования качества стеклянных микропипеток как непосредственно на пуллере или микрокузнице, так и непосредственно после вытягивания в зоне проведения электрофизиологического эксперимента. Разрабатывавшееся ранее "приспособление для микроинъекторных манипуляций и измерений" в диапазоне от 50 до 10000 ангстрем под разными углами на базе микроинтерферометра (Градов и др., 2017) оказалось неудобным для этой цели, в силу конструктивных особенностей микроинтерферометра (поэтому этот инструмент также более не использовался впоследствии в наших экспериментах).



**Рис. 1.** Самодельная дефектоскопическая установка на базе металлографического микроскопа с измененной конфигурацией позиционера (ИНЭПХФ, 2017–2018)



**Рис. 2.** Крайне низкое качество отображения на самодельной дефектоскопической установке на базе металлографического микроскопа с измененной конфигурацией позиционера, показанной на рис. 1 (ИНЭПХФ, 2017–2018)

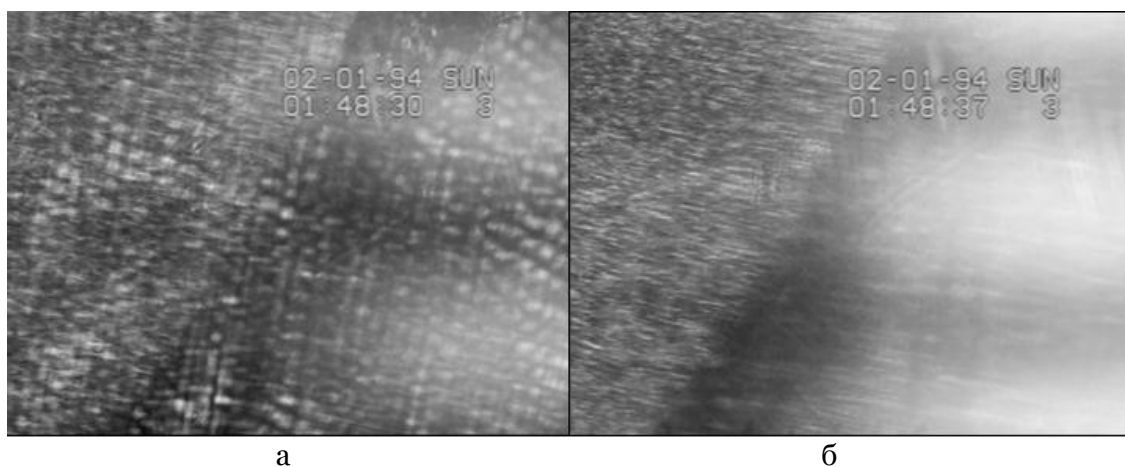


Поэтому нами была предложена безлинзовая схема регистрации, заключающаяся в использовании прямо в пуллере или микрокузнице, а также в установках экспериментов в области электрофизиологии и микроинъекции, компактных безлинзовых микроскопов нашей конструкции. Предлагалось утилизировать для этого ранее разработанные схемы, основанные на монохромных ПЗС и видиконах, устаревшие к 2018 году, в силу появления КМОП-матриц высокого разрешения, обладавших способностью к регистрации не только мозаичного цветного RGB-изображения (как в случае фильтров Байера), но и прямой (не требующего постобработки) колокализованной регистрации R, G и B-каналов (например, как в матрицах типа FOVEON X3). В частности, для задач регистрации патч-пипеток нами были адаптированы матрицы, использовавшиеся ранее (2011-2012 гг.) в гемоцитрических/цитометрических исследованиях с контактной калибровкой матриц по сетке встроенных счетных камер Фукса-Розенталя и иных конструкций (Градов, Нотченко, 2012; Нотченко, Градов, 2012; Notchenko, Gradov, 2013). Потенциал прямого использования этих матриц в заданных целях не был исчерпан, но в 2017–2018 гг. мы работали с КМОП-матрицами от камерофонов, технико-алгоритмически обеспечивавшими субмикронное разрешение при многоугловой голографической регистрации, регистрируя RAW изображение при 8 Мп (и более – в следующих моделях) (Градов и др., 2018а; Насиров и др., 2018). Для ставящихся задач контроля мезоскопических образцов хорошо подошли безлинзовые микроскопы, с помощью которых производились исследования в области зоологии беспозвоночных (по определению индексировавшего их Реферативного журнала ВИНТИ – Сер. "Биология", раздел 04И. "Зоология" (Градов, Нотченко, 2016а; Градов, Нотченко, 2016b; Gradov, 2019)). В то же время, в случае низкоразрешающих мегапиксельных матриц, использовавшихся в трихоскопии и трихометрии (Градов и др., 2018b, Градов и др., 2018c), оказалось, что их разрешающая способность не позволяла качественно визуализировать свилли, шлиры, блюмы, дроссы, поверхностные и капиллярные пузыри, "мошки" (жарг. терм. стеклодувов), и другие дефекты стекла без использования множественных экспозиций и цифровой обработки. В итоге коллективно было решено использовать не КМОП-матрицы с дальнейшими алгоритмами обработки, а аналоговые ПЗС-матрицы для регистрации дефектов стекла патч-пипеток и капилляров, используемых для микроинъекций. Это соответствовало нашим серендипным находкам в данной области исследований, недоопубликованным в период попыток интеграции патч-кламп-экспериментов и безлинзового оптофлюидного детектирования в лабораториях на чипе (Александров, Градов, 2014; Alexandrov et al., 2015). Также подобные эффекты были обнаружены при попытке визуализации сигнала со стеклянных капиллярных педоскопов на ПЗС- и КМОП-матрицах, при закладке в естественную среду транслирующих сигнал по телеметрическому каналу. Данные инструменты применяются, наряду с разработанными нами до 2014 г. телеметрическими "лабораториями на чипе" с планарной поверхностью и аналогичными безлинзовыми контактными оптическими сенсорами, замещающими при трансляции сигнала в реальном времени использование оцифровывающих изображение окулярных камер на тринокулярном микроскопе при микроскопии почвенных камер или пластин обрастания Росси-Холодного для изучения почвенной микрофлоры, в том числе грибковой, после выемки из почвы (однако данный аспект классифицирован в ВИНТИ как относящийся к ботанике (Градов, 2014а; Градов, 2014b)). Было доказано высокое качество на резольвометрических тестах с ПЗС-матрицами и низкое качество при прогонах с КМОП-матрицами рубежа 2000–2010-х гг. (которые, в частности, как выяснилось, обеспечили худшую глубину резкости при проекции резольвометрических мирр и микросеток камер типа Фукса-Розенталя даже с частично когерентными диодными источниками). Данными физико-техническими аргументами была подготовлена база для отказа от КМОП-матриц безлинзовых приборов старого образца в пользу аналоговых ПЗС-матриц в визуализации варьируемо отстоящего от матрицы капилляра микропипетки, проецируемого на сенсор с использованием источника частично-когерентного (напр., LED) или когерентного (лазер, в том числе - лазерный диод или твердотельный лазер с диодной накачкой) излучения.

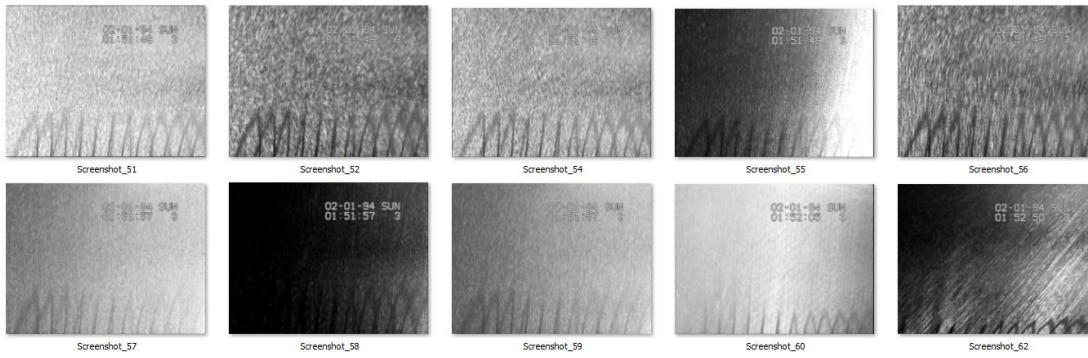
### 3. Предварительные результаты безлинзового детектирования

Результаты исследований представлены на [Рисунках 3-7](#) и комментируются далее в тексте.

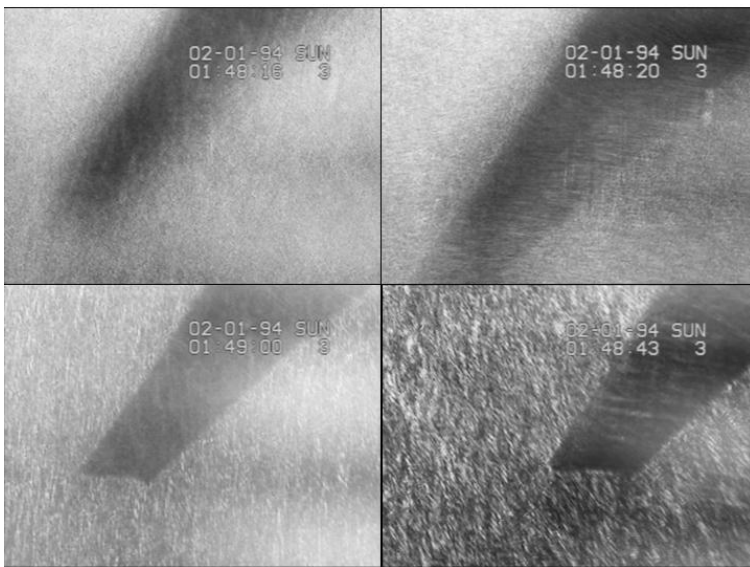
Первым и наиболее важным пунктом для запуска любого метрологического стенда является калибровка. На изображении должен существовать скейлбар (шкала масштаба), основанный на некоем калибровочном эталоне (например, сетке счетной камеры Фукса-Розенталя или иного типа, как в работе (Градов, Нотченко, 2012; Нотченко, Градов, 2012; Notchenko, Gradov, 2013)) или генерируемый внешним источником поля с известными и воспроизводимыми метрическими характеристиками (интерференционные паттерны на плоскости сенсора в случае микроинтерферометрического контроля, осуществлявшегося с помощью DIY-системы FRINGES в работе (Градов и др., 2017) или аналогичные техники в зарубежных работах). На [Рисунке 3](#) приводятся два типа калибровки по паттерну проекции: на [Рисунке 3а](#) – в статическом режиме (расстояния между точек известны для плоскости, хотя и варьируются при проекции на плоскость сенсора сквозь препарат с шероховатостью или различиями в показателе преломления); на [Рисунке 3б](#) – в динамическом режиме (движение вышеуказанных точек приводит к формированию треков, расстояния между которыми, в силу сохранения расстояния между проецируемыми точками, сохраняются). Во-вторых, в случае использования источников, позиционируемых в разных точках пространства либо под разным углом, несмотря на "безлинзовость" (и следовательно, "безабберационность") детектора, нужно убедиться в том, что расстояния между равноотстоящими точками при движении источника сохраняются, а эффект перспективы не влияет на точность анализа размеров или может быть скомпенсирован. Для этого удобно использовать подачу пучка с боковых/малоугловых позиций. В первой версии мы использовали для этого пружину, у которой шаг спирали был измерен. Во второй версии мы использовали для этого "ножки" (выводы) самого чипа, расположенные с одинаковыми интервалами. Выяснилось, что, по существу, контроль при подаче пучка с латеральной позиции – расположенной ниже, чем планарная поверхность детектора – является метрологически неконструктивным, так как в расходящемся пучке (особо – от источника с собственной кривизной или микролинзой) регистрируемые расстояния между проекциями выводов чипа визуально не сохраняются (см. [Рисунок 4](#)).



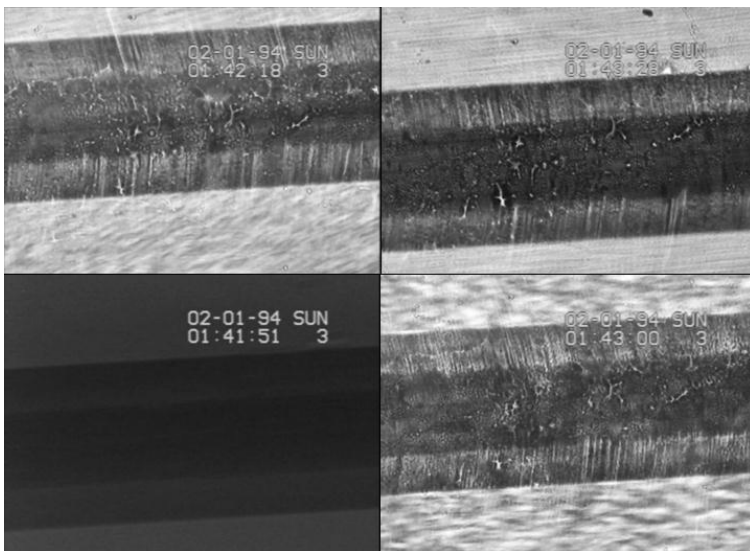
**Рис. 3.** Два типа калибровки по паттерну проекции: на [Рисунке 3а](#) – в статическом режиме (расстояния между точек известны для плоскости, хотя и варьируются при проекции на плоскость сенсора сквозь препарат с шероховатостью или различиями в показателе преломления); на [Рисунке 3б](#) – в динамическом режиме (движение вышеуказанных точек приводит к формированию треков, расстояния между которыми, в силу сохранения расстояния между проецируемыми точками, сохраняются)



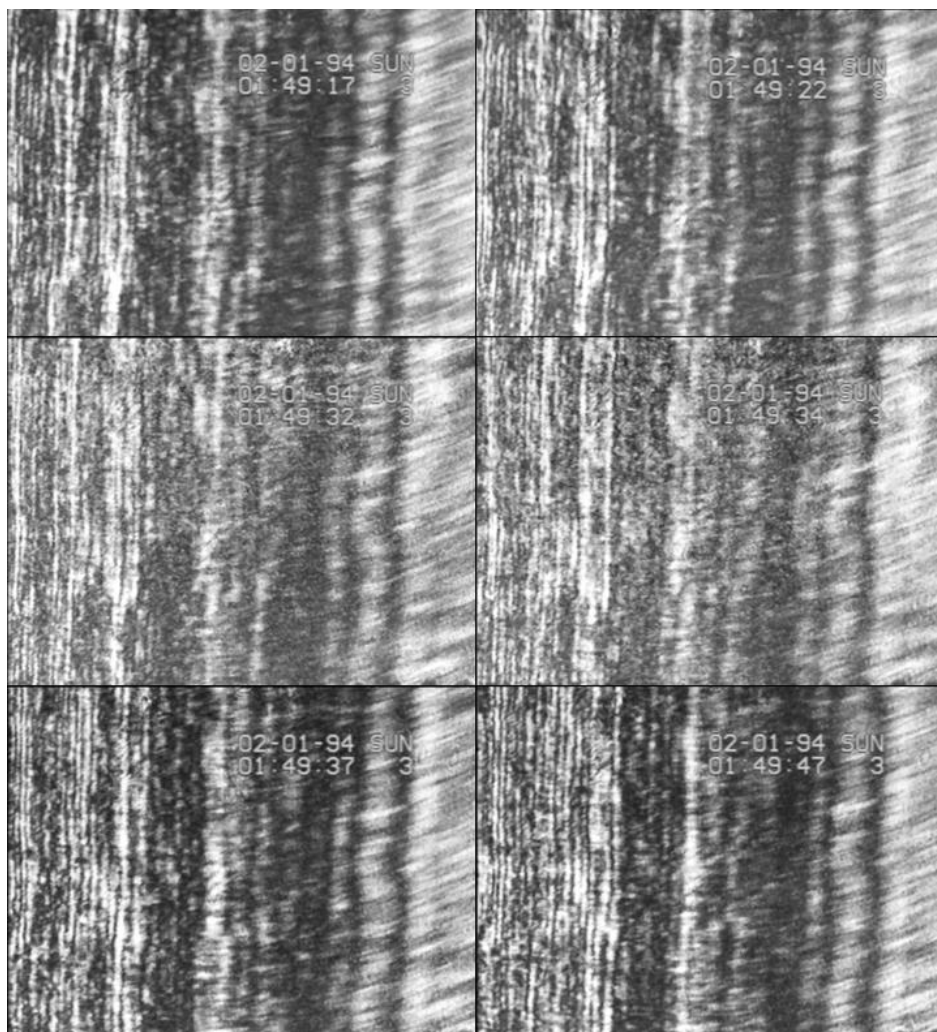
**Рис. 4.** Контроль при подаче пучка с латеральной позиции, расположенной ниже, чем планарная поверхность детектора, является метрологически неконструктивным, так как регистрируемые расстояния между проекциями выводов чипа визуально не сохраняются



**Рис. 5.** Анализ глубины резкости и поиск оптимальной высоты теневой проекции



**Рис. 6.** Изображение параллельного участка пипетки при различных (статических и динамических) методах спекл-проекции и некогерентной проекции. Верхний правый результат некогерентной проекции кажется наиболее приемлемым



**Рис. 7.** Интерференционные безлинзовые микрофотографии границы патч-пипетки

Следующим этапом являлось определение глубины резкости через приближение к детектору кончика микропипетки, в том числе - при разных источниках как когерентного, так и не когерентного излучения. Переход от регистрации далеко отстоящей увеличенной тени кончика микропипетки к визуализации её контура и далее микроструктуры стекла, в сущности, является пререквизитом конструктивной оптической дефектоскопии изделия с детектированием (ручным или опосредованным искусственным интеллектом) различных дефектов (свилли, шпирь, блюмы, дроссы, пузыри - в т.ч. поверхностные и капиллярные, "мошки" и т.п. позиции, которые могут быть определены на ПК методами распознавания образов с безлинзовых микрофотографий по предварительно сформированной эталонно-обучающей нейросеть выборке). Анализ глубины резкости и процесс поиска оптимальной высоты теневой проекции для выделения контура (для сегментации изображения) дан на [Рисунке 5](#).

Наконец, проведя предварительные метрологические калибровочные манипуляции, можно начинать в оптимальном режиме имэджинг различных областей патч-пипетки на безлинзовом микроскопе. Изображение параллельного участка пипетки при различных – как статических, так и динамических - техниках когерентной и некогерентной проекции, обеспечивающей различную глубину резкости и частотно-контрастную характеристику у одной и той же пипетки, приведено на [Рисунке 6](#). Верхний правый результат некогерентной проекции кажется наиболее приемлемым. Однако для высокоразрешающего контроля с претензией на метрологическое значение данный вариант не подходит. Для обеспечения высшего метрологического качества, по аналогии с работой ([Градов и др., 2017](#)) (хотя и не с тем же метрологическим качеством, которое обеспечивается микроинтерферометрами с

пределами измерения от 1 мкм до 0,005 мкм), можно применить интерферометрический, в том числе – лазерный интерферометрический метод. Общеизвестны: голографические и птихографические методы микроскопии, базирующейся на микроинтерферометрических (не по Линнику) или, шире, интерференционных принципах (Micó, García, 2012; van der Voort, 2016; Hyyti et al., 2017; Hou et al., 2018; Boonzajer Flaes, Witte 2018); существование большого количества вариантов безлинзовых интерферометров (как "ретроспективных", созданных в эпоху использования аналоговых сенсоров (Smirnov, 1987a; Smirnov, 1987b; Tepichin, Ibarra, 1995), так и современных, в том числе – полностью цифровых (Sheoran et al., 2009; Zhu et al., 2016; Zhu et al., 2017; Yang et al., 2018; Varghese et al., 2018; Howell et al., 2019, 2020; Li et al., 2021a; Li et al., 2021b)); существование множества методов безлинзового имэджинга, основанного на интерференции (Marks et al., 1999), включая сверхразрешающие методы (Granero et al., 2013; Granero et al., 2016), основанные на использовании лазерной интерференции и спекл-имэджинга, акусто-оптических и иных модуляторов и дефлекторов (Kong et al., 2016; Sauer et al., 2017; Leblanc et al., 2024); методики безлинзовой однопиксельной регистрации интерференции, лазерных интерференционных паттернов в плоскости детектора (Jackson, Durfee, 2018). Исходя из изложенного, использование интерференции и интерферометрии в протоколах безлинзовой микроскопии или же безлинзовой оптической дефектоскопии патч-пипеток принципиальных физических или же существенных технико-методических затруднений не представляет. На Рисунке 7 показаны интерференционные безлинзовые микрофотографии границы патч-пипетки. Можно видеть, что граница, объём, а также микрошероховатости поверхности стекла капилляра визуализируются хорошо. Это говорит о принципиальном подтверждении теоретических предпосылок, означенных выше. Впрочем, если говорить о калибровке (см. предыдущий абзац данной работы), то проще перечислить экзотические, не встречающиеся в практике методы безлинзового контроля, в которых не производится интерферометрическая калибровка (например, неинтерферометрическая калибровка, по очевидным причинам, используется в безлинзовой фазовой эндоскопии (Sivankutty et al., 2019)), чем далее развивать идею о необходимости использования интерферометрии при безлинзовой оптической дефектоскопии, в т.ч. в безлинзовой оптической дефектоскопии патч-пипеток и капиллярных топологий оптофлюидных чипов на безлинзовом сенсоре.

#### 4. Приложение к методическому сообщению

В завершение данного методического сообщения следует отметить, что все данные в период работы YouTube на территории РФ были вывешены в открытом доступе, начиная с 2019 года (см. Рисунок 8). В силу этого, все протоколы были воспроизводимы коллегами. При необходимости, данная технология может быть воспроизведена и имплементирована уже на более современном техническом уровне по просьбе любых нуждающихся в ней коллег.



**Рис. 8.** Пример поиска Supplement-а статьи по запросу: Gradov O.V. Lensless-microscopes in different multiparametric patch-clamp spectrometry setups. 2019. ICP. В данном случае, в силу вывешивания материала до слияния ИНЭПХФ РАН и ИХФ РАН (в марте 2019 года, когда была закрыта группа), сохранена аббревиатура ICP – Institute of Chemical Physics.

## Литература

**Александров, Градов, 2014** – Александров П.Л., Градов О.В. Конвенционные патч-кламп-автоматы с обратной связью для многофакторных лабораторий на чипе с использованием интерфейсов вычислительных машин реального времени // *Биотехносфера*. 2014. 3(33): 13-17.

**Градов и др., 2017** – Градов О.В., Насиров Ф.А., Скрынник А.А., Яблоков А.Г. Простое методическое приспособление для микроинъекторных манипуляций и измерений на электроморфологическом чипе при микроинтерферометрическом контроле интерфейсных и мембранных процессов на диапазоне толщин от 50 до 10000 ангстрем под разными углами // *Морфология*. 2017. 11(4): 7-17.

**Градов и др., 2018a** – Градов О.В., Насиров Ф.А., Яблоков А.Г. Безлинзовая гемоцитометрия на чипе со вторичным преобразованием сигналов / изображений клеток в рамках неканонической фотометрической модели // *Фотоника*. 2018. (7(75)): 716-729.

**Градов и др., 2018b** – Градов О.В., Насиров Ф.А., Гончарова А.А., Фищенко В.К., Яблоков А.Г. Технологии безлинзовой голографической трихоскопии и трихометрии на чипе: микроинтерференционные, 2D-Фурье-спектральные (интегральные частотные и пространственные) и коррелографические техники в клинической трихологии // *Морфология*. 2018. 12(2): 7-21.

**Градов и др., 2018c** – Градов О.В., Насиров Ф.А., Гончарова А.А., Фищенко В.К., Яблоков А.Г. Безлинзовая голографическая трихоскопия и трихометрия [Репринтное издание] // *Вестник трихологии (Интернет-журнал Союза Трихологов)*. 2018. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.trichology.pro/articles/vracham-spetsialistam/bezlin\\_zovaya-golograficheskaya-trikhoskopiya-i-trikhometriya.php](http://www.trichology.pro/articles/vracham-spetsialistam/bezlin_zovaya-golograficheskaya-trikhoskopiya-i-trikhometriya.php)

**Градов, 2014a** – Градов О.В. Телеметрические лаборатории на чипе как современные альтернативы почвенных камер и пластин обрастания Росси-Холодного для изучения почвенной микрофлоры // *Реферативный журнал ВИНТИ сер. Биология*. (1(Сводный том, раздел 04В. Ботаника)): 2014. 14.01–04В8.262.

**Градов, 2014b** – Градов О.В. Многофакторное физико-биохимическое картирование микробиома почвы методом мониторинга экспозиций лабораторий на чипе в микротоннельных устройствах // *Реферативный журнал ВИНТИ сер. Биология*. 2014. (1(Сводный том, раздел 04В. Ботаника)): 14.01–04В8.263.

**Градов, 2016** – Градов О.В. Радиоавтографически-детектирующий локальный патч-кламп как метод онкоцитологического анализа // *Евразийский онкологический журнал*. 2016. 4(2): 637.

**Градов, Нотченко, 2012** – Градов О.В., Нотченко А.В. Загальнодоступні морфогістохімічні лабораторії на чипі на базі сіток рахункових камер різних типів: мікрофлюїдні морфодинамічні робочі станці // *Морфология*. 2012. 6(1): 5-19.

**Градов, Нотченко, 2016a** – Градов О.В., Нотченко А.В. Принципы создания и эксплуатации diu-лабораторий на чипе для автоматического мониторинга этологии лесных муравьёв в сравнении с математической моделью // *Реферативный журнал ВИНТИ сер. Биология*. 2016. (8(Сводный том, раздел 04И. Зоология)): 116–Реф. № 16.08–04И9.5.

**Градов, Нотченко, 2016b** – Градов О.В., Нотченко А.В. О возможности создания телеметрических установок для автоматического мониторинга этологии лесных муравьёв в сопоставлении с математической моделью // *Реферативный журнал ВИНТИ сер. Биология*. 2016. (8(Сводный том, раздел 04И. Зоология)):131–Реф. № 16.08–04И9.175.

**Насиров и др., 2018** – Насиров Ф.А., Яблоков А.Г., Градов О.В. Регистрация препарата семенных канальцев методами безлинзовой лазерной проекционной (голографической) микроскопии на чипе и ближнепольной микроскопии со спектрально-разложением каналов изображений // *Гены и клетки*. 2018. (1 (Приложение)): 85-86.

**Нотченко, Градов, 2012** – Нотченко А.В., Градов О.В. Элементарные морфометрические лаборатории на чипе на основе гемоцитометрических камер с радиочастотной идентификацией культур и трансляцией спектрально-гистохимического мониторинга // *Журнал радиоэлектроники*. 2012. (2). [Электронный ресурс]. URL: [jre.cplire.ru/jre/feb12/5/](http://jre.cplire.ru/jre/feb12/5/)

[Adamovich, 2024](#) – *Adamovich E.D.* Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Review) // *European Journal of Medicine*. 2024. 12(1): 3-36.

[Alexandrov et al., 2015](#) – *Alexandrov P., Notchenko A., Gradova M., Gradov O.* Simultaneous *in situ* detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip // *American Journal of Optics and Photonics*. 2015. 3(5): 118-122.

[Alexandrov et al., 2015](#) – *Alexandrov P., Notchenko A., Gradova M., Gradov O.* Simultaneous *in situ* detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip. *American Journal of Optics and Photonics*. 2015. 3(5): 118-22.

[Boonzajer Flaes, Witte, 2018](#) – *Boonzajer Flaes D.E., Witte S.* Interference probe ptychography for computational amplitude and phase microscopy // *Optics Express*. 2018. 26(24): 31372-31390.

[Bowden et al., 1990](#) – *Bowden M., Dixon N.M., Gardiner D.J., Carter S.F.* Raman microscope analysis of gaseous and solid inclusions in fluoride glass optical fibres // *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 1990. (1): 34-38.

[Caldas, Quezada, 2002](#) – *Caldas L.V.E., Quezada V.A.C.* Influence of thermal treatments on the response decay of glass radiation detectors // *Radiation protection dosimetry*. 2002. 100(1-4): 433-436.

[De Gruttola, 2024](#) – *De Gruttola D.* Particle detectors based on glass: toward the Multigap Resistive Plate Chambers // *The European Physical Journal Plus*. 2024. 139(4): 1-14.

[Farid, 1985a](#) – *Farid S.M.* Track recording properties of soda glass detector for accelerated heavy ions // *Pramana*. 1985. 25: 29-41.

[Farid, 1985b](#) – *Farid S.M.* Annealing of  $^{132}\text{Xe}$ -ion tracks in a soda glass track detector // *The International journal of applied radiation and isotopes*. 1985. 36(6): 455-462.

[Fenn, 2002](#) – *Fenn P.M.* Applications of Electron Microscopy for Defect Understanding in the Glass Industry. In: *Industrial Applications Of Electron Microscopy* (pp. 147-166). CRC Press, 2002.

[Florentin et al., 2018](#) – *Florentin L., Deloule E., Faure F., Mangin D.* Chemical 3D-imaging of glass inclusions from Allende (CV3) olivine via SIMS: A new insight on chondrule formation conditions // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 2018. 230: 83-93.

[Garg et al., 1989](#) – *Garg A.K., Sharma S.K., Chander S., Kumar S., Sharma A.P.* Study of thermal annealing characteristics of  $^{50}\text{Ti}$  ion tracks in a soda glass track detector // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 1989. 16(4): 275-277.

[Ghosh et al., 1997](#) – *Ghosh S., Sinha D., Mawar A.K., Singh S., Srivastava A., Dwivedi K.K., Brandt R.* Mean ranges of  $^{161}\text{Dy}$  in Hostaphan and Kapton and maximum etchable track lengths in ZnP-glass detector // *Radiation measurements*. 1997. 28(1-6): 41-44.

[Gibim et al., 1997](#) – *Gibim M.H., Gabas S.G., Kahn H.* Study of glass defects by SEM-EDS // *Acta Microscopica*. 1997. 6: 108-109.

[Gradov, 2019](#) – *Gradov O.V.* Analog non-coherent spectrozonal lens-less microscopy of Hydra sp. (phylum Cnidaria, class Hydrozoa) with combined raster scan and cross-band shifting // *Central European Journal of Zoology*. 2019. 5(1): 24-45.

[Granero et al., 2013](#) – *Granero L., Ferreira C., García J., Micó V.* Lensless single-exposure super-resolved interferometric microscopy // *Proc. SPIE*. 2013. 8788: 55-62.

[Granero et al., 2016](#) – *Granero L., Ferreira C., Zalevsky Z., García J., Micó V.* Single-exposure super-resolved interferometric microscopy by RGB multiplexing in lensless configuration // *Optics and Lasers in Engineering*. 2016. 82: 104-112.

[Helm et al., 2009](#) – *Helm P.J., Reppen T., Heggelund P.* A setup for combined multiphoton laser scanning microscopic and multi-electrode patch clamp experiments on brain slices // *Proc. SPIE*. 2009. 7183: 506-513.

[Henriksen, Assmann, 1995](#) – *Henriksen G., Assmann S.* Laser microsurgery of the cell-wall facilitates patch-clamp access to the guard-cell plasma-membrane // *Journal of Cellular Biochemistry*. 1995. (S): 151.

Henriksen, Assmann, 1997 – Henriksen G.H., Assmann S.M. Laser-assisted patch clamping: a methodology // *Pflügers Archiv*. 1997. 433: 832-841.

Henriksen et al., 1996 – Henriksen G.H., Taylor A.R., Brownlee C., Assmann S.M. Laser microsurgery of higher plant cell walls permits patch-clamp access // *Plant physiology*. 1996. 110(4): 1063-1068.

Hille et al., 1990 – Hille R., Bueker H., Haesing F.W. Glass fibers as radiation detectors // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 1990. 299(1-3): 217-221.

Hou et al., 2018 – Hou L., Wang H., Sticker M., Stoppe L., Wang J., Xu M. Adaptive background interference removal for Fourier ptychographic microscopy // *Applied optics*. 2018. 57(7): 1575-1580.

Howell et al., 2019 – Hovell T., Matharu R.S., Justham L., Petzing J., Kinnell P. The Performance of a Lensless Fibre-Deployed Low Coherence Interferometer for In-Situ Measurements / In: *13th International Conference and Exhibition on Laser Metrology, Machine Tool, CMM and Robotic Performance*, 2019: 22-30.

Howell et al., 2020 – Hovell T., Matharu R.S., Petzing J., Justham L., Kinnell P. Lensless fiber-deployed low-coherence interferometer for in-situ measurements in nonideal environments // *Optical Engineering*. 2020. 59(1): 014113-014113.

Hüser et al., 1996 – Hüser J., Lipp P., Niggli E. Confocal microscopic detection of potential-sensitive dyes used to reveal loss of voltage control during patch-clamp experiments // *Pflügers Archiv*. 1996. 433: 194-199.

Hyyti et al., 2017 – Hyyti J., Escoto E., Steinmeyer G., Witting T. Interferometric time-domain ptychography for ultrafast pulse characterization // *Optics Letters*. 2017. 42(11): 2185-2188.

Jackson, Durfee, 2018 – Jackson J., Durfee D. Lensless Single Pixel Imaging with Laser Interference Patterns // *Microscopy and Microanalysis*. 2018. 24(S1): 1366-1367.

Jezikova et al., 2018 – Jezikova M., Janos F., Ullrich J., Muijsenberg E. Glass Defects Identification Using a Mass Spectrometer, SEM-EDX Microanalysis and HTO Analysis // *Ceramic Engineering and Science Proceedings*. 2018. 39(1): 13-27.

Jung et al., 1987 – Jung F., Song M.J., Sachs F. Patch clamp anatomy-high-voltage electron-microscopy of invivo patches // *Biophysical Journal*. 1987. 51(2): A517.

Karu et al., 1996 – Karu T., Kurchikov A., Letokhov V., Mokh V. He-Ne laser radiation influences single channel ionic currents through cell membranes: A patch-clamp study // *Lasers in the Life Sciences*. 1996. 7(1): 35-48.

Karu et al., 1997 – Karu T.I., Kurchikov A., Letokhov V.S., Mokh V. He-Ne laser radiation influence on single-channel ionic currents through cell membranes: a patch-clamp study / *Proc. SPIE*. 1997. 3198: 57-66.

Kawa, 2010a – Kawa K. Monitoring-mode responses to nicotine in the pinealocytes of the rodents: A patch-clamp study combined with electron-microscopy // *Neuroscience Research*. 2010. (68): e351.

Kawa, 2010b – Kawa K. Excitatory effects of nicotine on the pinealocytes of the rodents studied by using patch-clamp techniques and electron-microscopy // *Journal of Physiological Sciences*. 2010. 60(S): S132.

Khovanov et al., 1970 – Khovanov A.I., Pikalov G., Kryvokry I.F. Using a photoelectric colorimeter for counting charged particle tracks on surface of glass detectors // *Soviet Atomic Energy*. 1970. 29(5): 1113.

Kitahara et al., 2011 – Kitahara K., Ishii T., Suzuki J., Bessyo T., Watanabe N. Characterization of defects and stress in polycrystalline silicon thin films on glass substrates by Raman microscopy // *International Journal of Spectroscopy*. 2011(1): 632139.

Koffman et al., 2018 – Koffman E.E., Du J. Combinations of Patch-Clamp and Confocal Calcium Imaging in Acutely Isolated Adult Mouse Amygdala Brain Slices // *Bio-protocol*. 2018. e2963-e2963.

Kong et al., 2016 – Kong D., Cao L., Zhang H., He Q., Jin G. Holographic lensless interference encryption based on single spatial light modulator / In *2016 IEEE 14th International Conference on Industrial Informatics (INDIN)* (pp. 562-566). IEEE, 2016.

Krauss et al., 2018 – Krauss A., Whymark A., Lange J.M. Scanning Electron Microscopy of Guangdong Tektites Exhibiting Silica-Rich Glass Inclusions and Protrusions / In *49th Annual*



*Lunar and Planetary Science Conference*, 2018 (LPI Contrib. No. 2083, File ID: 1848.pdf. [Electronic resource]. URL: <https://www.hou.usra.edu/meetings/lpsc2018/pdf/1848.pdf>

[Kurobori et al., 2014](#) – Kurobori T., Miyamoto Y., Maruyama Y., Yamamoto T., Sasaki T. A comparative study of optical and radiative characteristics of X-ray-induced luminescent defects in Ag-doped glass and LiF thin films and their applications in 2-D imaging / *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 326: 76-80.

[Kurobori et al., 2015](#) – Kurobori T., Yanagida Y., Chen Y.Q. A three-dimensional imaging detector based on nano-scale silver-related defects in X-and gamma-ray-irradiated glasses. *Japanese Journal of Applied Physics*. 2015. 55(2S): 02BC01.

[Landsberg, Weyl, 1939](#) – Landsberg H., Weyl W. (1939). Measurements of Ultra-Violet Radiation Sums With Photo-Sensitive Glass // *Bulletin of the American Meteorological Society*. 1939. 20(6): 254-256.

[Leblanc et al., 2024](#) – Leblanc O., Hofer M., Sivankutty S., Rigneault H., Jacques L. Interferometric lensless imaging: rank-one projections of image frequencies with speckle illuminations // *IEEE Transactions on Computational Imaging*. 2024. 10: 208-222.

[Lee et al., 2012](#) – Lee S., Chen M., Zhou Z.J. Functional Characterization of Micro-connectomes in the Direction-Selective Circuit by Focal Laser Photolysis and Dual Patch Clamp // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012. 53(14): 6325-6325.

[Lee et al., 2019](#) – Lee H., Baghdasaryan Z., Friedman B., Lee K. Electrical defect imaging of ITO coated glass by optical microscope with microwave heating // *IEEE Access*. 2019. 7: 42201-42209.

[Li et al., 2021a](#) – Li J., Zhang X., Zheng Y., Li F., Shan X., Han Z., Zhu R. Fast fiber mode decomposition with a lensless fiber-point-diffraction interferometer // *Optics Letters*. 2021. 46(10): 2501-2504.

[Li et al., 2021b](#) – Li J., Zhang X., Zheng Y., Li F., Shan X., Han Z., Zhu R. Fast fiber mode decomposition with a lensless fiber-point-diffraction interferometer: publisher's note // *Optics Letters*. 2021. 46(12): 2823-2823.

[Li et al., 2002](#) – Li J., Wang Z.L., Hufnagel T.C. Characterization of nanometer-scale defects in metallic glasses by quantitative high-resolution transmission electron microscopy // *Physical Review B*. 2002. 65(14): 144201.

[Liu, 2012](#) – Liu H. Establishment of patch clamp and laser scanning confocal microscope synchronous real-time control system and its application in study of membranaceous calcium channel // *Academic Journal of Second Military Medical University*. 2012: 123-129.

[Lu et al., 2018](#) – Lu M., le Wang, Z., Wang H., Zhao F., Liu J., Qian S., Zhu Y. Defects scattering imaging system of 20 inch PMTs' glass shell suitable for digital image processing / *Proc. SPIE*. 2018. 10847: 92-101.

[Maki et al., 2010](#) – Maki D., Kobayashi H., Sato F., Murata I., Kato Y., Yamamoto T., Iida T. New radiophotoluminescence glass dosimeter with specialized radiation-sensitive surface layer // *Japanese journal of applied physics*. 2010. 49(11R): 116401.

[Mao et al., 2020](#) – Mao M., Nair A., Augustine G.J. An automated data extraction and classification pipeline to identify a novel type of neuron within the dorsal striatum based on single-cell patch clamp and confocal imaging data // *Data in Brief*. 2020. 32: 106148.

[Marks et al., 1999](#) – Marks D.L., Stack R.A., Brady D.J., Munson Jr, D.C., Brady, R.B. Visible cone-beam tomography with a lensless interferometric camera // *Science*. 1999. 284(5423): 2164-2166.

[Masonkina, Kalnins, 2013](#) – Masonkina M., Kalnins K. Application of ultrasonic imaging technique as structural health monitoring tool for assessment of defects in glass fiber composite structures / *Proc. Civil Eng*. 2013. 13: 180.

[Micó, García, 2012](#) – Micó V., García J. Phase-shifting digital lensless Fourier holography for high numerical aperture in-line interferometric microscopy / In: *Frontiers in Optics*. 2012: FW3A-29. Optica Publishing Group.

[Molnar, Nadler, 1997](#) – Molnar P., Nadler J.V. Mossy fiber-granule cell synapses studied with whole cell patch clamp recording and laser photostimulation // *Soc. Neurosci. Abstr*. 1997. 23: 2155.

[Mubarakmand et al., 1977](#) – Mubarakmand S., Rashid K., Chaudhry P., Khan H.A. Application of glass solid state nuclear track detectors in the measurement of the charged particle fission cross-section of uranium // *Nuclear Instruments and Methods*. 1977. 147(1): 279-281.

Notchenko, Gradov, 2013 – Notchenko A.V., Gradov O.V. Elementary morphometric lab-on-a-chip based on hemocytometric chambers with radiofrequency culture identification and relay of spectrozonal histochemical monitoring // *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2013. 2(1): 2013005968.

Oh et al., 2018 – Oh G.H., Kim D.J., Park D.W., Kim H.S., Ji Y.B., Oh S.J. Non-destructive evaluation of defects of glass fiber composite using imaging system based on photo-mixer terahertz technique // *Journal of the Korean Society for Nondestructive Testing*. 2018. 38(1): 1-6.

Orr et al., 2001 – Orr G., Montal M., Thrall B., Colson S., Lu H.P. Single channel patch-clamp recording coupled with linear and nonlinear confocal scanning fluorescence spectroscopy: Towards the simultaneous probing of single-ion channel conformational changes and channel kinetics // *Biophysical Journal*. 2001. 80(1): 151A.

Pajić et al., 2023 – Pajić T., Stevanović K., Todorović N., Lević S., Savić Šević S., Pantelić D., Živić M., Rabasović M.D. Krmpot A.J. Laser nano-surgery of fungal cell wall to enable patch clamping / In: *European Molecular Imaging Meeting: 18th Annual Meeting of the European Society for Molecular Imaging: EMIM 2023; 2023 Mar 14-17; Saltzburg, Austria* (p. 1095). European Society for Molecular Imaging, 2023.

Pajić et al., 2024 – Pajić T., Stevanović K., Todorović N.V., Krmpot A.J., Živić M., Savić Šević S., Lević S.M., Stanić M., Pantelić D., Jelenković B., Rabasović M.D. In vivo femtosecond laser nanosurgery of the cell wall enabling patch-clamp measurements on filamentous fungi // *Microsystems & nanoengineering*. 2024. 10(1): 47.

Pamukcu et al., 2011 – Pamukcu A.S., Gualda G.A., Rivers M.L., Anderson A.T. 3D imaging of glass inclusions in quartz using propagation phase-contrast X-ray tomography: Application to the Bishop Tuff (California, USA). In *AGU Fall Meeting Abstracts*, 2011 (pp. V11A-2490). BIBC0DE: 2011AGUFM.V11A2490P [Electronic resource]. URL: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2011AGUFM.V11A2490P/abstract>

Pantano et al., 1999 – Pantano C.G., Berry J., Winograd N. Chemical imaging of glass surfaces by mass spectrometry // *Glass Researcher*. 1999. 9(1): 22-23.

Pfleging et al., 2008 – Pfleging W., Bruns M., Przybylski M., Welle A., Wilson S. Patterning of polystyrene by UV-laser radiation for the fabrication of devices for patch clamping / *Proc. SPIE*. 2008. 6880: 114-124.

Plattner et al., 1992 – Plattner H., Knoll G., Erxleben C. The mechanics of biological membrane fusion merger of aspects from electron microscopy and patch-clamp analysis // *Journal of Cell Science*. 1992. 103(3): 613-618.

Remillard, Yuan, 2004 – Remillard C.V., Yuan J.X.J. Measurement of Ionic Currents and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Using Patch Clamp and Fluorescence Microscopy Techniques. In: *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Cellular and Molecular Mechanisms* (pp. 569-582). Boston, MA: Springer US, 2004.

Reschke et al., 1993 – Reschke T.J., Baeumer S.M., Kross J. Detection and Characterization of Local Defects on Polished Glass Surfaces Using Differential Interference Contrast Microscopy / *Proc. SPIE*. 1993: 922-923.

Roberts et al., 1997 – Roberts S.K., Dixon G.K., Dunbar S.J., Sanders D. Laser ablation of the cell wall and localized patch clamping of the plasma membrane in the filamentous fungus *Aspergillus*: characterization of an anion-selective efflux channel // *The New Phytologist*. 1997. 137(4): 579-585.

Robinson et al., 2005 – Robinson T., Cross D., Blakstvedt A., Chan C., Soykan O. In vitro action potential measurement using voltage sensitive dyes: an alternative to patch clamp analysis // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005. 38(5): 863.

Rouse, Kiyohara, 1985 – Rouse C.G., Kiyohara P.K. Characterization of glasses and glass defects by scanning electron microscopy / In: *Proceedings of the Latin American Technical Symposium on Glass Manufacturing*, 1985: 5005.

Sauer et al., 2017 – Sauer D., Jackson J., Durfee D. Progress on developing an MRI analog lensless imaging technique using laser interference patterns // *Bulletin of the American Physical Society*. 2017. 62(17): Abstract ID BAPS.2017.4CF.G1.14.

Shan et al., 2024 – Shan M., Guo J., Zhong Z., Liu B., Yu L., Liu L. Measurement of internal defects in Quartz glass using in-line digital holographic microscopy / In *Digital Holography and Three-Dimensional Imaging*, 2024: W4A-16. Optica Publishing Group.

[Sheoran et al., 2009](#) – Sheoran G., Anand A., Shakher C. Lensless Fourier transform digital holographic interferometer for diffusivity measurement of miscible transparent liquids // *Review of scientific instruments*. 2009. 80(5): 053106.

[Singh, Kaur Sandhu, 2006](#) – Singh S., Kaur Sandhu A. Gamma-ray-induced modifications in microscopic glass slide used as a track detector // *Radiation Effects & Defects in Solids*. 2006. 161(4): 235-239.

[Singh, Virk, 1988](#) – Singh G., Virk H.S. Annealing of heavy ion radiation damage in soda glass detector // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 1988. 15(1-4): 253-256.

[Singh, Virk, 1989](#) – Singh G., Virk H.S. Activation energy for the annealing of heavy ion radiation damage in a soda glass detector // *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 1989. 16(4): 279-281.

[Singh, Virk, 1990a](#) – Singh G., Virk H.S. Thermal effects of heavy ion radiation damage in glass track detectors // *Radiation effects and defects in solids*. 1990. 114(3): 219-224.

[Singh, Virk, 1990b](#) – Singh G., Virk H.S. Radiation damage annealing models in glass detectors // *Radiation effects and defects in solids*. 1990. 114(1-2): 51-62.

[Singh et al, 2007](#) – Singh S., Sandhu A.K., Prasher S., Pandey O.P. Effect of neutron irradiation on etching, optical and structural properties of microscopic glass slide used as a solid state nuclear track detector // *Radiation measurements*. 2007. 42(8): 1328-1331.

[Sivankutty et al., 2019](#) – Sivankutty S., Kogan D., Tsvirkun V., Bouwmans G., Andresen E., Guillon M., Alonso M., Oron D., Rigneault H. Non-interferometric calibration of the phase transmission matrix in lensless endoscopy (conference presentation) / *Proc. SPIE*. 2019. 10886: 108860H.

[Smirnov, 1987a](#) – Smirnov A.P. Lensless optical Fourier transformation by means of a hole mask and the method of interferogram analysis in a modified Talbot interferometer // *Optics and Spectroscopy*. 1987. 62(3): 380-384.

[Smirnov, 1987b](#) – Smirnov A.P. Optical Fourier transformation by lensless method with perforated mask and with modified Talbot interferometer for analysis of interferograms // *JPRS Report Science Technology USSR Space*. 1987. 3: 23.

[Spitzer-Aronson, Peyches, 1975](#) – Spitzer-Aronson M., Peyches M.I. Selective diffusion of copper and arsenic in medieval red stained glass. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C*. 1975. 280(22): 1343-1346.

[Spitzer-Aronson, 1975](#) – Spitzer-Aronson M. Etude de vitraux rouge médiévaux à l'aide de microscope optique, microscope à balayage avec image par electrons rétrodiffusés et microsonde électronique à rayons X // *Verres et Réfractaires*. 1975. 29: 145-153.

[Spitzer-Aronson, 1976](#) – Spitzer-Aronson M. Contribution à la connaissance des vitraux du Moyen Age // *Verres Refractaires*. 1976. 30(1): 56-61.

[Spitzer-Aronson, 1977a](#) – Spitzer-Aronson M. Vers une meilleure connaissance d'un métier d'art médiéval: étude de plusieurs procédés modernes pour reproduire des verres rouges feuilletés des vitraux du Moyen Age // *Verres réfract.* 1977. 31(1): 25-31.

[Spitzer-Aronson, 1977b](#) – Spitzer-Aronson M. Contribution à la connaissance des vitraux du Moyen-Age: la présence du plomb et du cuivre et leur diffusion sélective dans les vitraux rouges des cathédrales françaises // *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 1977. 281: 207-209.

[Spitzer-Aronson, 1977c](#) – Spitzer-Aronson M. Diffusion sélective du cuivre et de l'arsenic dans les vitraux rouges médiévaux: étude quantitative de la concentration du cuivre pour des "plaqués" de techniques différentes // *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 1977. 280: 1343-1346.

[Spitzer-Aronson, 1977d](#) – Spitzer-Aronson M. La répartition " initiale" du cuivre, retrouvée et calculée, dans certains vitraux rouges médiévaux // *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 1977. 285: 269-272.

[Spitzer-Aronson, 1977e](#) – Spitzer-Aronson M. Calculs sur images X de corrosion des vitraux, des taux d'élimination par élément, entre la surface corrodée et le verre intact sous-jacent // *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 1977. 285: 41-43.

[Spitzer-Aronson, 1977f](#) – Spitzer-Aronson M. Ion microanalysis: a new method for the study of glasses by mass spectrometry and ion imaging [Communication présentée lors du XIe congrès international sur le verre, Prague, juillet 1977. Description physique 11 p. : ill. en noir et blanc].

Laboratoire de de Recherche des Monuments Historiques, Champs-sur-Marne. [Electronic resource]. URL: <https://www.lrmh.fr/Default/doc/SYRACUSE/64760/ion-microanalysis-a-new-method-for-the-study-of-glasses-by-mass-spectrometry-and-ion-imaging-prague>

[Spitzer-Aronson, 1978](#) – *Spitzer-Aronson M.* Nouvelles méthodes non destructives destinées à la recherche fondamentale sur les vitraux médiévaux // *Silicates industriels*. 1978. (10): 213-218.

[Spitzer-Aronson, 1979](#) – *Spitzer-Aronson M.* Précisions sur les techniques medievaux des vitraux par des recherches en physique // *Verres et Refract.* 1979. 33(1): 26-34.

[Spitzer-Aronson, 1980a](#) – *Spitzer-Aronson M.* Techniques d'étude des vitraux médiévaux par coordination de plusieurs appareils de physique // *Les Dossiers de l'archéologie*. 1980. (40-46): 40.

[Spitzer-Aronson, 1980b](#) – *Spitzer-Aronson M.* A new method for the study of flat glasses accurate microstructure implications of trace elements variation on the structure of glasses // *Journal of Non-Crystalline Solids*. 1980. 42(1-3): 601-606.

[Spitzer-Aronson, 1981](#) – *Spitzer-Aronson M.* Cristallisation dans des verres de vitraux medievaux // *C.R. Seances Acad. Sci., Ser. 2*. 1981. 292(8): 649-652.

[Spitzer-Aronson, 1989](#) – *Spitzer-Aronson M.* Analytical and historical research on medieval multi-layered copper-red glass / In: *Archaeometry: proceedings of the 25th International Symposium*, 1989: 671-676.

[Spitzer-Aronson, 1995](#) – *Spitzer-Aronson M.* A New Parallel Research on Glass with Ion Imaging and Electron Microprobe / In: *International Congress on Glass 17*. Chinese Ceramic Society, 1995: 544-547.

[Stevanović et al., 2021](#) – *Stevanović K., Pajić T., Todorović N., Krmpot A.J., Živić M., Rabasović M.D.* Laser microsurgery of filamentous fungi: The latest protocol enabling patch-clamp amenable protoplasts / In *VIII International School and Conference on Photonics PHOTONICA2021 & HEMMAGINERO workshop* (p. 104). Belgrade: Institute of Physics, 2021.

[Swaenen et al., 2010](#) – *Swaenen M., Stefaniak E.A., Frost R., Worobiec A., Van Grieken R.* Investigation of inclusions trapped inside Libyan desert glass by Raman microscopy // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010. 397: 2659-2665.

[Świontek et al., 2021](#) – *Świontek S., Środa M., Gieszczyk W.* Ceramics, glass and glass-ceramics for personal radiation detectors // *Materials*. 2021. 14(20): 5987.

[Tang et al., 1997](#) – *Tang S.K., Vassiliev V.Y., Mridha S., Chan L.* Investigation of Borophosphosilicate Glass Defects with the Atomic Force Microscope / In: *Papers, XLIV Int. Symp. Am. Vac. Soc.* 1997: 189.

[Taylor, Brownlee, 1992](#) – *Taylor A.R., Brownlee C.* Localized patch clamping of plasma membrane of a polarized plant cell: Laser Microsurgery of the *Fucus spiralis* rhizoid cell wall // *Plant Physiology*. 1992. 99(4): 1686.

[Tepichin, Ibarra, 1995](#) – *Tepichin E., Ibarra J.* Polarization sensitive lensless Lau interferometer // *Optics communications*. 1995. 119(5): 471-478.

[Trotier et al., 1998](#) – *Trotier D., Døving K.B., Ore K., Shalchian-Tabrizi C.* Scanning electron microscopy and gramicidin patch clamp recordings of microvillous receptor neurons dissociated from the rat vomeronasal organ // *Chemical senses*. 1998. 23(1): 49-57.

[Upadhye et al., 2011](#) – *Upadhye K.V., Candiello J.E., Davidson L.A., Lin H.* Whole-cell electrical activity under direct mechanical stimulus by AFM cantilever using planar patch clamp chip approach // *Cellular and molecular bioengineering*. 2011. 4: 270-280.

[Valdrè, 1991](#) – *Valdrè G.* Scanning electron microscopy and X-ray energy dispersive spectroscopy studies of defects in lead glasses // *Microscopy Microanalysis Microstructures*. 1991. 2(1): 97-106.

[Valdrè, 1992](#) – *Valdrè G.* Defects in glasses examined by backscattered electron imaging and by X-ray wavelength and energy dispersive spectroscopy // *X-Ray Spectrometry*. 1992. 21(3): 105-109.

[van der Voort, 2016](#) – *van der Voort N.T.M.* Interferometric illumination ptychography (Master's thesis, Utrecht University).

[Varghese et al., 2018](#) – *Varghese A., Das B., Singh R.K.* Highly stable lens-less digital holography using cyclic lateral shearing interferometer and residual decollimated beam // *Optics Communications*. 2018. 422: 3-7.

[Virgoe, 1967](#) – *Virgoe J.* Examination of crystalline inclusions in glass by reflected light microscopy // *Mineralogical Magazine - Journal of the Mineralogical Society*. 1967. 36(277): R16.

Wu et al., 2012 – Wu L., Li Z., Wang X., Shen X., Song B., Dai S., Xu T. Internal macroscopic defects perspective imaging detection system for infrared chalcogenide glasses // *Zhongguo Jiguang (Chinese Journal of Lasers)*. 2012. 39(1): 0108001-5.

Wu et al., 2014 – Wei W., Lei Z., Suya F. Using fluorescent microscopy method to study subsurface defects in Nd-doped phosphate laser glasses // *Chinese J Lasers*. 2014. 41(9): 0906001.

Xia et al., 2008 – Xia J., Kong W., Zhu Y., Zhou Y., Zhang Y., Guo C. Spontaneous firing properties of rat medial vestibular nucleus neurons in brain slices by infrared visual patch clamp technique // *Frontiers of Medicine in China*. 2008. 2: 264-268.

Yang et al., 2018 – Yang Z., Dou J., Yuan Q., Gao Z. Lensless phase-shifting point diffraction interferometer for spherical mirror measurement // *Optics and Lasers in Engineering*. 2018. 107: 119-126.

Yao et al., 2009 – Yao J., Liu B., Qin F. Rapid temperature jump by infrared diode laser irradiation for patch-clamp studies // *Biophysical Journal*. 2009. 96(9): 3611-3619.

Zanini et al., 2023 – Zanini R., Franceschin G., Roman A.A.M., Moretto L.M., Cattaruzza E., Traviglia A. Laser Ablation ICP-MS elemental imaging to investigate corroded surfaces of ancient glass / In: *ATTI del XXVII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana* (Vol. 1). Società Chimica Italiana, 2023.

Zanini et al., 2023 – Zanini R., Roman M., Cattaruzza E., Traviglia A. High-speed and high-resolution 2D and 3D elemental imaging of corroded ancient glass by laser ablation-ICP-MS // *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 2023. 38(4): 917-926.

Zavelsky et al., 2000 – Zavelsky V.O., Salova T.P., Epelbaum M.B., Bezmen N.I., Zavelskaya L.N. State of nondissociated molecules of water inclusions in aluminosilicate glasses (1H NMR and electron microscopy study) // *Physics and chemistry of glasses*. 2000. 41(4): 182-187.

Zhang et al., 2016 – Zhang J., Wang J., Han X., Cui H.L., Shi C., Zhang J., Shen Y. Noncontact detection of Teflon inclusions in glass-fiber-reinforced polymer composites using terahertz imaging // *Applied Optics*. 2016. 55(36), 10215-10222.

Zhu et al., 2016 – Zhu W., Chen L., Zheng D., Yang Y., Han Z., Li J. Lensless reflective point diffraction interferometer // *Applied Optics*. 2016. 55(19): 5158-5163.

Zhu et al., 2017 – Zhu W., Chen L., Liu Y., Ma Y., Zheng D., Han Z., Li J. (2017). Defect detection based on a lensless reflective point diffraction interferometer // *Applied Optics*. 2017. 56(26): 7435-7441.

## References

Adamovich, 2024 – Adamovich, E.D. (2024). Towards Lens-Less Qualimetry of Pulled Patch Pipettes for Molecular Cytology, Personalized and Molecular Medicine and Theranostics (Review). *European Journal of Medicine*. 12(1): 3-36.

Aleksandrov, Gradov, 2014 – Aleksandrov, P.L., Gradov, O.V. (2014). Konventsionnye patch-klamp-avtomaty s obratnoi svyaz'yu dlya mnogofaktornykh laboratorii na chipe s ispol'zovaniem interfeisov vychisitel'nykh mashin real'nogo vremeni [Conventional patch-clamp automata with feedback for multifactorial labs-on-a-chip using real-time computing interfaces.]. *Biotekhnosfera*. 3(33): 13-17. [in Russian]

Alexandrov et al. 2015 – Alexandrov, P., Notchenko, A., Gradova, M., Gradov, O. (2015). Simultaneous *in situ* detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip. *American Journal of Optics and Photonics* 3(5): 118–122.

Alexandrov et al., 2015 – Alexandrov, P., Notchenko, A., Gradova, M., Gradov, O. (2015). Simultaneous *in situ* detection of the optical fluorescence, fluorescence recovery kinetics after photobleaching & membrane ion flux on the electrophysiological lab-on-a-chip. *American Journal of Optics and Photonics*. 3(5): 118–122.

Boonzajer Flaes, Witte, 2018 – Boonzajer Flaes, D. E., Witte, S. (2018). Interference probe ptychography for computational amplitude and phase microscopy. *Optics Express*. 26(24): 31372-31390.

Bowden et al., 1990 – Bowden, M., Dixon, N. M., Gardiner, D. J., Carter, S.F. (1990). Raman microscope analysis of gaseous and solid inclusions in fluoride glass optical fibres. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. (1): 34-38.

Caldas, Quezada, 2002 – Caldas, L.V.E., Quezada, V.A.C. (2002). Influence of thermal treatments on the response decay of glass radiation detectors. *Radiation protection dosimetry*. 100 (1-4): 433-436.

De Gruttola, 2024 – De Gruttola, D. (2024). Particle detectors based on glass: toward the Multigap Resistive Plate Chambers. *The European Physical Journal Plus*. 139(4): 1-14.

Farid, 1985a – Farid, S.M. (1985). Track recording properties of soda glass detector for accelerated heavy ions. *Pramana*. 25: 29-41.

Farid, 1985b – Farid, S.M. (1985). Annealing of  $^{13254}\text{Xe}$ -ion tracks in a soda glass track detector. *The International journal of applied radiation and isotopes*. 36(6): 455-462.

Fenn, 2002 – Fenn, P.M. (2002). Applications of Electron Microscopy for Defect Understanding in the Glass Industry. In: *Industrial Applications Of Electron Microscopy* (pp. 147-166). CRC Press.

Florentin et al., 2018 – Florentin, L., Deloule, E., Faure, F., Mangin, D. (2018). Chemical 3D-imaging of glass inclusions from Allende (CV3) olivine via SIMS: A new insight on chondrule formation conditions. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 230: 83-93.

Garg et al., 1989 – Garg, A.K., Sharma, S.K., Chander, S., Kumar, S., Sharma, A.P. (1989). Study of thermal annealing characteristics of  $^{5022}\text{Ti}$  ion tracks in a soda glass track detector. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 16(4): 275-277.

Ghosh et al., 1997 – Ghosh, S., Sinha, D., Mawar, A. K., Singh, S., Srivastava, A., Dwivedi, K.K., Brandt, R. (1997). Mean ranges of  $^{161}\text{Dy}$  in Hostaphan and Kapton and maximum etchable track lengths in ZnP-glass detector. *Radiation measurements*. 28(1-6): 41-44.

Gibim et al., 1997 – Gibim, M. H., Gabas, S. G., Kahn, H. (1997). Study of glass defects by SEM-EDS. *Acta Microscopica*. 6: 108-109.

Gradov i dr., 2017 – Gradov, O.V., Nasirov, F.A., Skrynnik, A.A., Yablokov, A.G. (2017). Prostoe metodicheskoe prisposoblenie dlya mikroin"ektornykh manipulyatsii i izmerenii na elektromorfologicheskom chipe pri mikrointerferometricheskom kontrole interfeisnykh i membrannykh protsessov na diapazone tolshchin ot 50 do 10000 angstrom pod raznymi uglami [A simple methodical device for microinjection manipulations and measurements on an electromorphological chip during microinterferometric control of interface and membrane processes in the thickness range from 50 to 10,000 angstroms at different angles]. *Morfologiya*. 11(4): 7-17. [in Russian]

Gradov i dr., 2018a – Gradov, O.V., Nasirov, F.A., Yablokov, A.G. (2018). Bezlinzovaya gemotsitometriya na chipe so vtorychnym preobrazovaniem signalov [Lensless hemocytometry on a chip with secondary signal/image conversion of cells within a non-canonical photometric model]. *Izobrazhenii kletok v ramkakh nekanonicheskoi fotometricheskoi modeli. Fotonika*. (7(75)): 716-729. [in Russian]

Gradov i dr., 2018b – Gradov, O.V., Nasirov, F.A., Goncharova, A.A., Fishchenko, V.K., Yablokov, A.G. (2018). Tekhnologii bezlinzovoi golograficheskoi trikhoskopii i trikhometrii na chipe: mikrointerferentsionnye, 2D-Fur'e-spektral'nye (integral'nye chastotnye i prostranstvennye) i korrelograficheskie tekhniki v klinicheskoi trikhologii [Technologies of lensless holographic trichoscopy and trichometry on a chip: microinterference, 2D-Fourier-spectral (integral frequency and spatial) and correlographic techniques in clinical trichology]. *Morfologiya*. 12(2): 7-21. [in Russian]

Gradov i dr., 2018c – Gradov, O.V., Nasirov, F.A., Goncharova, A.A., Fishchenko, V.K., Yablokov, A.G. (2018). Bezlinzovaya golograficheskaya trikhoskopiya i trikhometriya [Reprintnoe izdanie] [Lens-free holographic trichoscopy and trichometry [Reprint edition]]. *Vestnik trikhologii (Internet-zhurnal Soyuzha Trikhologov)*. [Electronic resource]. <http://www.trichology.pro/articles/vra-cham-spetsialistam/bezlinzovaya-golograficheskaya-trikhoskopiya-i-trikhometriya.php> [in Russian]

Gradov, 2014a – Gradov, O.V. (2014). Telemetricheskie laboratorii na chipe kak sovremennye al'ternativy pochvennykh kamer i plastin obrastaniya Rossi-Kholodnogo dlya izucheniya pochvennoi mikroflory [Telemetry laboratories on a chip as modern alternatives to soil chambers and Rossi-Kholodny fouling plates for studying soil microflora]. *Referativnyi zhurnal VINITI ser. Biologiya. (1(Svodnyi tom, razdel 04V. Botanika))*: 14.01–04V8.262. [in Russian]

Gradov, 2014b – Gradov, O.V. (2014). Mnogofaktornoe fiziko-biokhimicheskoe kartirovanie mikrobioma pochvy metodom monitoringa ekspozitsii laboratorii na chipe v mikrotonnel'nykh

ustroistvakh [Multifactorial physical and biochemical mapping of soil microbiome by monitoring exposures of laboratories on a chip in microtunnel devices]. *Referativnyi zhurnal VINITI ser. Biologiya*. (1(Svodnyi tom, razdel 04V. Botanika)): 14.01–04V8.263. [in Russian]

[Gradov, 2016](#) – *Gradov, O.V.* (2016). Radioavtograficheski-detektiruyushchii lokal'nyi patch-klamp kak metod onkotsitologicheskogo analiza [Radioautographic-detecting local patch-clamp as a method of oncocytopathological analysis]. *Evraziiskii onkologicheskii zhurnal*. 4(2): 637. [in Russian]

[Gradov, 2019](#) – *Gradov, O.V.* (2019). Analog non-coherent spectrozonal lens-less microscopy of Hydra sp. (phylum Cnidaria, class Hydrozoa) with combined raster scan and cross-band shifting. *Central European Journal of Zoology*. 5(1): 24-45.

[Gradov, Notchenko, 2012](#) – *Gradov, O.V., Notchenko, A.V.* (2012). Zagal'nodostupni morfologiskokhimichni laboratorii na chipi na bazi sitok rakhunkovikh kamer riznikh tipiv: mikroflyuidni morfodinamichni robochi stantsi [Freely accessible morphohistochemical laboratories on a chip based on grids of different types of chamber chambers: microfluidic morphodynamic working stations]. *Morfologiya*. 6(1): 5-19. [in Ukrainian]

[Gradov, Notchenko, 2016a](#) – *Gradov, O.V., Notchenko, A.V.* (2016). Printsipy sozdaniya i ekspluatatsii diy-laboratorii na chipe dlya avtomaticheskogo monitoringa etologii lesnykh murav'ev v sravnenii s matematicheskoi model'yu [Principles of creating and operating DIY laboratories on a chip for automatic monitoring of the ethology of forest ants in comparison with a mathematical model]. *Referativnyi zhurnal VINITI ser. Biologiya*. (8(Svodnyi tom, razdel 04I. Zoologiya)): 116–Ref. № 16.08–04I9.5. [in Russian]

[Gradov, Notchenko, 2016b](#) – *Gradov, O.V., Notchenko, A.V.* (2016). O vozmozhnosti sozdaniya telemetricheskikh ustanovok dlya avtomaticheskogo monitoringa etologii lesnykh murav'ev v sopostavlenii s matematicheskoi model'yu [On the possibility of creating telemetry installations for automatic monitoring of forest ant ethology in comparison with a mathematical model]. *Referativnyi zhurnal VINITI ser. Biologiya*, (8(Svodnyi tom, razdel 04I. Zoologiya)): 131-Ref. № 16.08–04I9.175. [in Russian]

[Granero et al., 2013](#) – *Granero, L., Ferreira, C., García, J., Micó, V.* (2013). Lensless single-exposure super-resolved interferometric microscopy. *Proc. SPIE*. 8788: 55-62.

[Granero et al., 2016](#) – *Granero, L., Ferreira, C., Zalevsky, Z., García, J., Micó, V.* (2016). Single-exposure super-resolved interferometric microscopy by RGB multiplexing in lensless configuration. *Optics and Lasers in Engineering*. 82: 104-112.

[Helm et al., 2009](#) – *Helm, P.J., Reppen, T., Heggelund, P.* (2009). A setup for combined multiphoton laser scanning microscopic and multi-electrode patch clamp experiments on brain slices. *Proc. SPIE*. 7183: 506-513.

[Henriksen et al., 1996](#) – *Henriksen, G.H., Taylor, A.R., Brownlee, C., Assmann, S.M.* (1996). Laser microsurgery of higher plant cell walls permits patch-clamp access. *Plant physiology*. 110(4): 1063-1068.

[Henriksen, Assmann, 1995](#) – *Henriksen, G., Assmann, S.* (1995). Laser microsurgery of the cell-wall facilitates patch-clamp access to the guard-cell plasma-membrane. *Journal of Cellular Biochemistry*. (S): 151.

[Henriksen, Assmann, 1997](#) – *Henriksen, G.H., Assmann, S.M.* (1997). Laser-assisted patch clamping: a methodology. *Pflügers Archiv*. 433: 832-841.

[Hille et al., 1990](#) – *Hille, R., Bueker, H., Haesing, F.W.* (1990). Glass fibers as radiation detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 299(1-3): 217-221.

[Hou et al., 2018](#) – *Hou, L., Wang, H., Sticker, M., Stoppe, L., Wang, J., Xu, M.* (2018). Adaptive background interference removal for Fourier ptychographic microscopy. *Applied optics*. 57(7): 1575-1580.

[Howell et al., 2019](#) – *Hovell, T., Matharu, R. S., Justham, L., Petzing, J., Kinnell, P.* (2019, January). The Performance of a Lensless Fibre-Deployed Low Coherence Interferometer for In-Situ Measurements. In: *13th International Conference and Exhibition on Laser Metrology, Machine Tool, CMM and Robotic Performance* (pp. 22-30).

[Howell et al., 2020](#) – *Hovell, T., Matharu, R. S., Petzing, J., Justham, L., Kinnell, P.* (2020). Lensless fiber-deployed low-coherence interferometer for in-situ measurements in nonideal environments. *Optical Engineering*. 59(1): 014113-014113.

- Hüser et al., 1996 – Hüser, J., Lipp, P., Niggli, E. (1996). Confocal microscopic detection of potential-sensitive dyes used to reveal loss of voltage control during patch-clamp experiments. *Pflügers Archiv*. 433: 194-199.
- Hyyti et al., 2017 – Hyyti, J., Escoto, E., Steinmeyer, G., Witting, T. (2017). Interferometric time-domain ptychography for ultrafast pulse characterization. *Optics Letters*. 42(11): 2185-2188.
- Jackson, Durfee, 2018 – Jackson, J., Durfee, D. (2018). Lensless Single Pixel Imaging with Laser Interference Patterns. *Microscopy and Microanalysis*. 24(S1): 1366-1367.
- Jezikova et al., 2018 – Jezikova, M., Janos, F., Ullrich, J., Muijsenberg, E. (2018). Glass Defects Identification Using a Mass Spectrometer, SEM-EDX Microanalysis and HTO Analysis. *Ceramic Engineering and Science Proceedings*. 39(1): 13-27.
- Jung et al., 1987 – Jung, F., Song, M. J., Sachs, F. (1987). Patch clamp anatomy-high-voltage electron-microscopy of invivo patches. *Biophysical Journal*. 51(2): A517.
- Karu et al., 1996 – Karu, T., Kurchikov, A., Letokhov, V., Mokh, V. (1996). He-Ne laser radiation influences single channel ionic currents through cell membranes: A patch-clamp study. *Lasers in the Life Sciences*. 7(1): 35-48.
- Karu et al., 1997 – Karu, T.I., Kurchikov, A., Letokhov, V. S., Mokh, V. (1997). He-Ne laser radiation influence on single-channel ionic currents through cell membranes: a patch-clamp study. *Proc. SPIE*. 3198: 57-66.
- Kawa, 2010a – Kawa, K. (2010). Monitoring-mode responses to nicotine in the pinealocytes of the rodents: A patch-clamp study combined with electron-microscopy. *Neuroscience Research*. (68): e351.
- Kawa, 2010b – Kawa, K. (2010). Excitatory effects of nicotine on the pinealocytes of the rodents studied by using patch-clamp techniques and electron-microscopy. *Journal of Physiological Sciences*. 60(S): S132.
- Khovanov et al., 1970 – Khovanov, AI, Pikalov, G., Kryvokry, IF. (1970). Using a photoelectric colorimeter for counting charged particle tracks on surface of glass detectors. *Soviet Atomic Energy*. 29(5): 1113.
- Kitahara et al., 2011 – Kitahara, K., Ishii, T., Suzuki, J., Bessyo, T., Watanabe, N. (2011). Characterization of defects and stress in polycrystalline silicon thin films on glass substrates by Raman microscopy. *International Journal of Spectroscopy*. 2011(1): 632139.
- Koffman et al., 2018 – Koffman, E. E., Du, J. (2018). Combinations of Patch-Clamp and Confocal Calcium Imaging in Acutely Isolated Adult Mouse Amygdala Brain Slices. *Bio-protocol*. e2963-e2963.
- Kong et al., 2016 – Kong, D., Cao, L., Zhang, H., He, Q., Jin, G. (2016, July). Holographic lensless interference encryption based on single spatial light modulator. In: *2016 IEEE 14th International Conference on Industrial Informatics (INDIN)* (pp. 562-566). IEEE.
- Krauss et al., 2018 – Krauss, A., Whymark, A., Lange, J.M. (2018, March). Scanning Electron Microscopy of Guangdong Tektites Exhibiting Silica-Rich Glass Inclusions and Protrusions. In: *49th Annual Lunar and Planetary Science Conference (LPI Contrib. No. 2083, File ID: 1848.pdf*. [Electronic resource]. URL: <https://www.hou.usra.edu/meetings/lpsc2018/pdf/1848.pdf>
- Kurobori et al., 2014 – Kurobori, T., Miyamoto, Y., Maruyama, Y., Yamamoto, T., Sasaki, T. (2014). A comparative study of optical and radiative characteristics of X-ray-induced luminescent defects in Ag-doped glass and LiF thin films and their applications in 2-D imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 326: 76-80.
- Kurobori et al., 2015 – Kurobori, T., Yanagida, Y., Chen, Y.Q. (2015). A three-dimensional imaging detector based on nano-scale silver-related defects in X-and gamma-ray-irradiated glasses. *Japanese Journal of Applied Physics*. 55(2S): 02BC01.
- Landsberg & Weyl, 1939 – Landsberg, H., Weyl, W. (1939). Measurements of Ultra-Violet Radiation Sums With Photo-Sensitive Glass. *Bulletin of the American Meteorological Society*. 20(6): 254-256.
- Leblanc et al. 2024 – Leblanc, O., Hofer, M., Sivankutty, S., Rigneault, H., Jacques, L. (2024). Interferometric lensless imaging: rank-one projections of image frequencies with speckle illuminations. *IEEE Transactions on Computational Imaging*. 10: 208-222.



Lee et al., 2012 – Lee, S., Chen, M., Zhou, Z.J. (2012). Functional Characterization of Microconnectomes in the Direction-Selective Circuit by Focal Laser Photolysis and Dual Patch Clamp. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 53(14): 6325-6325.

Lee et al., 2019 – Lee, H., Baghdasaryan, Z., Friedman, B., Lee, K. (2019). Electrical defect imaging of ITO coated glass by optical microscope with microwave heating. *IEEE Access*. 7: 42201-42209.

Li et al., 2021a – Li, J., Zhang, X., Zheng, Y., Li, F., Shan, X., Han, Z., Zhu, R. (2021). Fast fiber mode decomposition with a lensless fiber-point-diffraction interferometer. *Optics Letters*. 46(10): 2501-2504.

Li et al., 2021b – Li, J., Zhang, X., Zheng, Y., Li, F., Shan, X., Han, Z., Zhu, R. (2021). Fast fiber mode decomposition with a lensless fiber-point-diffraction interferometer: publisher's note. *Optics Letters*. 46(12): 2823-2823.

Li et al., 2022 – Li, J., Wang, Z. L., Hufnagel, T.C. (2002). Characterization of nanometer-scale defects in metallic glasses by quantitative high-resolution transmission electron microscopy. *Physical Review B*. 65(14): 144201.

Liu, 2012 – Liu, H. (2012). Establishment of patch clamp and laser scanning confocal microscope synchronous real-time control system and its application in study of membranaceous calcium channel. *Academic Journal of Second Military Medical University*. 123-129.

Lu et al., 2018 – Lu, M., le Wang, Z., Wang, H., Zhao, F., Liu, J., Qian, S., Zhu, Y. (2018). Defects scattering imaging system of 20 inch PMTs' glass shell suitable for digital image processing. *Proc. SPIE*. 10847: 92-101.

Maki et al., 2010 – Maki, D., Kobayashi, H., Sato, F., Murata, I., Kato, Y., Yamamoto, T., Iida, T. (2010). New radiophotoluminescence glass dosimeter with specialized radiation-sensitive surface layer. *Japanese journal of applied physics*. 49(11R): 116401.

Mao et al., 2020 – Mao, M., Nair, A., Augustine, G.J. (2020). An automated data extraction and classification pipeline to identify a novel type of neuron within the dorsal striatum based on single-cell patch clamp and confocal imaging data. *Data in Brief*. 32: 106148.

Marks et al., 1999 – Marks, D.L., Stack, R.A., Brady, D.J., Munson Jr, D.C., Brady, R.B. (1999). Visible cone-beam tomography with a lensless interferometric camera. *Science*. 284(5423): 2164-2166.

Masonkina, Kalnins, 2013 – Masonkina, M., Kalnins, K. (2013). Application of ultrasonic imaging technique as structural health monitoring tool for assessment of defects in glass fiber composite structures. *Proc. Civil Eng*. 13: 180.

Micó, García, 2012 – Micó, V., García, J. (2012, October). Phase-shifting digital lensless Fourier holography for high numerical aperture in-line interferometric microscopy. In: *Frontiers in Optics* (pp. FW3A-29). Optica Publishing Group.

Molnar, Nadler, 1997 – Molnar, P., Nadler, J.V. (1997). Mossy fiber-granule cell synapses studied with whole cell patch clamp recording and laser photostimulation. *Soc. Neurosci. Abstr*. 23: 2155.

Mubarakmand et al., 1977 – Mubarakmand, S., Rashid, K., Chaudhry, P., Khan, H.A. (1977). Application of glass solid state nuclear track detectors in the measurement of the charged particle fission cross-section of uranium. *Nuclear Instruments and Methods*. 147(1): 279-281.

Nasirov i dr., 2018 – Nasirov, F.A., Yablokov, A.G., Gradov, O.V. (2018). Registratsiya preparata semennykh kanal'tsev metodami bezlinzovoi lazernoi proektsionnoi (golograficheskoi) mikroskopii na chipe i blizhnepol'noi mikroskopii so spektrozonal'nyim razlozheniem kanalov izobrazhenii [Registration of a seminiferous tubule preparation by lensless laser projection (holographic) microscopy on a chip and near-field microscopy with spectrozonal decomposition of image channels.]. *Geny i kletki*. (1 (Prilozhenie)): 85-86. [in Russian]

Notchenko, Gradov, 2012 – Notchenko, A.V., Gradov, O.V. (2012). Elementarnye morfometricheskie laboratorii na chipe na osnove gemotsitometricheskikh kamer s radiochastotnoi identifikatsiei kul'tur i translyatsiei spektrozonal'no-gistokhimicheskogo monitoring [Elementary morphometric laboratories on a chip based on hemocytometric chambers with radiofrequency identification of cultures and broadcast of spectrozonal-histochemical monitoring]. *Zhurnal radioelektroniki*. (2). [Electronic resource]. URL: jre.cplire.ru/jre/feb12/5/ [in Russian]

Notchenko, Gradov, 2013 – Notchenko, A.V., Gradov, O.V. (2013). Elementary morphometric labs-on-a-chip based on hemocytometric chambers with radiofrequency culture

identification and relay of spectrozonal histochemical monitoring. *Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine*. 2(1): 2013005968.

**Oh et al., 2018** – Oh, G.H., Kim, D.J., Park, D.W., Kim, H.S., Ji, Y.B., Oh, S.J. (2018). Non-destructive evaluation of defects of glass fiber composite using imaging system based on photo-mixer terahertz technique. *Journal of the Korean Society for Nondestructive Testing*. 38(1): 1-6.

**Orr et al., 2001** – Orr, G., Montal, M., Thrall, B., Colson, S., Lu, H.P. (2001). Single channel patch-clamp recording coupled with linear and nonlinear confocal scanning fluorescence spectroscopy: Towards the simultaneous probing of single-ion channel conformational changes and channel kinetics. *Biophysical Journal*. 80(1): 151A.

**Pajić et al., 2023** – Pajić, T., Stevanović, K., Todorović, N., Lević, S., Savić Šević, S., Pantelić, D., Živić, M., Rabasović, M.D. Krmpot, A.J. (2023). Laser nano-surgery of fungal cell wall to enable patch clamping. In *European Molecular Imaging Meeting: 18th Annual Meeting of the European Society for Molecular Imaging: EMIM 2023; 2023 Mar 14-17; Salzburg, Austria* (p. 1095). European Society for Molecular Imaging.

**Pajić et al., 2024** – Pajić, T., Stevanović, K., Todorović, N.V., Krmpot, A.J., Živić, M., Savić-Šević, S., Lević, S.M., Stanić, M., Pantelić, D., Jelenković, B., Rabasović, M.D. (2024). In vivo femtosecond laser nanosurgery of the cell wall enabling patch-clamp measurements on filamentous fungi. *Microsystems & nanoengineering*. 10(1): 47.

**Pamukcu et al., 2011** – Pamukcu, A.S., Gualda, G.A., Rivers, M.L., Anderson, A.T. (2011, December). 3D imaging of glass inclusions in quartz using propagation phase-contrast X-ray tomography: Application to the Bishop Tuff (California, USA). In: *AGU Fall Meeting Abstracts* (pp. V11A-2490). BIBCODE: 2011AGUFM.V11A2490P [Electronic resource]. URL: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2011AGUFM.V11A2490P>

**Pantano et al., 1999** – Pantano, C. G., Berry, J., Winograd, N. (1999). Chemical imaging of glass surfaces by mass spectrometry. *Glass Researcher*. 9(1): 22-23.

**Pfleging et al., 2008** – Pfleging, W., Bruns, M., Przybylski, M., Welle, A., Wilson, S. (2008). Patterning of polystyrene by UV-laser radiation for the fabrication of devices for patch clamping. *Proc. SPIE*. 6880: 114-124.

**Plattner et al., 1992** – Plattner, H., Knoll, G., Erxleben, C. (1992). The mechanics of biological membrane fusion merger of aspects from electron microscopy and patch-clamp analysis. *Journal of Cell Science*. 103(3): 613-618.

**Remillard, Yuan, 2004** – Remillard, C.V., Yuan, J.X.J. (2004). Measurement of Ionic Currents and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Using Patch Clamp and Fluorescence Microscopy Techniques. In *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Cellular and Molecular Mechanisms* (pp. 569-582). Boston, MA: Springer US.

**Reschke et al., 1993** – Reschke, T.J., Baeumer, S.M., Kross, J. (1993). Detection and Characterization of Local Defects on Polished Glass Surfaces Using Differential Interference Contrast Microscopy. *Proc. SPIE*. 1983: 922-923.

**Roberts et al., 1997** – Roberts, S.K., Dixon, G.K., Dunbar, S.J., Sanders, D. (1997). Laser ablation of the cell wall and localized patch clamping of the plasma membrane in the filamentous fungus *Aspergillus*: characterization of an anion-selective efflux channel. *The New Phytologist*. 137(4): 579-585.

**Robinson et al., 2005** – Robinson, T., Cross, D., Blakstvedt, A., Chan, C., Soykan, O. (2005). In vitro action potential measurement using voltage sensitive dyes: an alternative to patch clamp analysis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 38(5): 863.

**Rouse, Kiyohara, 1985** – Rouse, C.G., Kiyohara, P.K. (1985). Characterization of glasses and glass defects by scanning electron microscopy. In: *Proceedings of the Latin American Technical Symposium on Glass Manufacturing*, 5005.

**Sauer et al., 2017** – Sauer, D., Jackson, J., Durfee, D. (2017). Progress on developing an MRI analog lensless imaging technique using laser interference patterns. *Bulletin of the American Physical Society*. 62(17): Abstract ID BAPS.2017.4CF.G1.14.

**Shan et al., 2024** – Shan, M., Guo, J., Zhong, Z., Liu, B., Yu, L., Liu, L. (2024, June). Measurement of internal defects in Quartz glass using in-line digital holographic microscopy. In *Digital Holography and Three-Dimensional Imaging* (pp. W4A-16). Optica Publishing Group.

**Sheoran et al., 2009** – Sheoran, G., Anand, A., Shakher, C. (2009). Lensless Fourier transform digital holographic interferometer for diffusivity measurement of miscible transparent liquids. *Review of scientific instruments*. 80(5): 053106

**Singh et al, 2007** – Singh, S., Sandhu, A.K., Prasher, S., Pandey, O.P. (2007). Effect of neutron irradiation on etching, optical and structural properties of microscopic glass slide used as a solid state nuclear track detector. *Radiation measurements*. 42(8): 1328-1331.

**Singh, Kaur Sandhu, 2006** – Singh, S., Kaur Sandhu, A. (2006). Gamma-ray-induced modifications in microscopic glass slide used as a track detector. *Radiation Effects & Defects in Solids*. 161(4): 235-239.

**Singh, Virk, 1988** – Singh, G., Virk, H.S. (1988). Annealing of heavy ion radiation damage in soda glass detector. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 15(1-4): 253-256.

**Singh, Virk, 1989** – Singh, G., Virk, H.S. (1989). Activation energy for the annealing of heavy ion radiation damage in a soda glass detector. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements*. 16(4): 279-281.

**Singh, Virk, 1990a** – Singh, G., Virk, H.S. (1990). Thermal effects of heavy ion radiation damage in glass track detectors. *Radiation effects and defects in solids*. 114(3): 219-224.

**Singh, Virk, 1990b** – Singh, G., Virk, H.S. (1990). Radiation damage annealing models in glass detectors. *Radiation effects and defects in solids*. 114(1-2): 51-62.

**Sivankutty et al., 2019** – Sivankutty, S., Kogan, D., Tsvirkun, V., Bouwmans, G., Andresen, E., Guillon, M., Alonso, M., Oron, D., Rigneault, H. (2019). Non-interferometric calibration of the phase transmission matrix in lensless endoscopy (conference presentation). *Proc. SPIE*. 10886: 108860H.

**Smirnov, 1987a** – Smirnov, A.P. (1987). Lensless optical Fourier transformation by means of a hole mask and the method of interferogram analysis in a modified Talbot interferometer. *Optics and Spectroscopy*. 62(3): 380-384.

**Smirnov, 1987b** – Smirnov, A.P. (1987). Optical Fourier transformation by lensless method with perforated mask and with modified Talbot interferometer for analysis of interferograms. *JPRS Report Science Technology USSR Space*. 3: 23.

**Spitzer-Aronson, 1975** – Spitzer-Aronson, M. (1975). Etude de vitraux rouge médiévaux à l'aide de microscope optique, microscope à balayage avec image par électrons rétrodiffusés et microsonde électronique à rayons X. *Verres et Réfractaires*. 29: 145-153.

**Spitzer-Aronson, 1976** – Spitzer-Aronson, M. (1976). Contribution à la connaissance des vitraux du Moyen Age. *Verres Refractaires*. 30(1): 56-61.

**Spitzer-Aronson, 1977a** – Spitzer-Aronson, M. (1977). Vers une meilleure connaissance d'un métier d'art médiéval: étude de plusieurs procédés modernes pour reproduire des verres rouges feuilletés des vitraux du Moyen Age. *Verres réfract.* 31(1): 25-31.

**Spitzer-Aronson, 1977b** – Spitzer-Aronson, M. (1977). Contribution à la connaissance des vitraux du Moyen-Age: la présence du plomb et du cuivre et leur diffusion sélective dans les vitraux rouges des cathédrales françaises. *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 281: 207-209.

**Spitzer-Aronson, 1977c** – Spitzer-Aronson, M. (1977). Diffusion sélective du cuivre et de l'arsenic dans les vitraux rouges médiévaux: étude quantitative de la concentration du cuivre pour des "plaqués" de techniques différentes. *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 280: 1343-1346.

**Spitzer-Aronson, 1977d** – Spitzer-Aronson, M. (1977). La répartition "initiale" du cuivre, retrouvée et calculée, dans certains vitraux rouges médiévaux. *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 285: 269-272.

**Spitzer-Aronson, 1977e** – Spitzer-Aronson, M. (1977). Calculs sur images X de corrosion des vitraux, des taux d'élimination par élément, entre la surface corrodée et le verre intact sous-jacent. *Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris*. 285: 41-43.

**Spitzer-Aronson, 1977f** – Spitzer-Aronson, M. (1977). Ion microanalysis: a new method for the study of glasses by mass spectrometry and ion imaging [Communication présentée lors du XI<sup>e</sup> congrès international sur le verre, Prague, juillet 1977. Description physique 11 p.: ill. en noir et blanc]. Laboratoire de de Recherche des Monuments Historiques, Champs-sur-Marne. [Electronic resource]. URL: <https://www.lrmh.fr/Default/doc/SYRACUSE/64760/ion-microanalysis-a-new-method-for-the-study-of-glasses-by-mass-spectrometry-and-ion-imaging-prague>

**Spitzer-Aronson, 1978** – Spitzer-Aronson M. (1978). Nouvelles méthodes non destructives destinées à la recherche fondamentale sur les vitraux médiévaux. *Silicates industriels*. (10): 213-218.

[Spitzer-Aronson, 1979](#) – *Spitzer, A.* (1979). Precisions sur les techniques medievales des vitraux par des recherches en physique. *Verres et Refract.* 33(1): 26-34.

[Spitzer-Aronson, 1980a](#) – *Spitzer-Aronson, M.* (1980). Techniques d'étude des vitraux médiévaux par coordination de plusieurs appareils de physique. *Les Dossiers de l'archéologie.* 40-46: 40.

[Spitzer-Aronson, 1980b](#) – *Spitzer-Aronson, M.* (1980). A new method for the study of flat glasses accurate microstructure implications of trace elements variation on the structure of glasses. *Journal of Non-Crystalline Solids.* 42(1-3): 601-606.

[Spitzer-Aronson, 1981](#) – *Spitzer, A.* (1981). Cristallisation dans des verres de vitraux medievaux. *C.R. Seances Acad. Sci., Ser. 2.* 292(8): 649-652.

[Spitzer-Aronson, 1989](#) – *Spitzer-Aronson, M.* (1989). Analytical and historical research on medieval multi-layered copper-red glass. In: *Archaeometry: proceedings of the 25th International Symposium* (pp. 671-676).

[Spitzer-Aronson, 1995](#) – *Spitzer-Aronson, M.* (1995, November). A New Parallel Research on Glass with Ion Imaging and Electron Microprobe. In: *International Congress on Glass 17* (pp. 544-547). Chinese Ceramic Society.

[Spitzer-Aronson, Peyches, 1975](#) – *Spitzer-Aronson, M., Peyches, M.I.* (1975). Selective diffusion of copper and arsenic in medieval red stained glass. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C.* 280(22): 1343-1346.

[Stevanović et al., 2021](#) – *Stevanović, K., Pajić, T., Todorović, N., Krmpot, A. J., Živić, M., Rabasović, M.D.* (2021). Laser microsurgery of filamentous fungi: The latest protocol enabling patch-clamp amenable protoplasts. In *VIII International School and Conference on Photonics PHOTONICA2021 & HEMMAGINERO workshop* (p. 104). Belgrade: Institute of Physics.

[Swaenen et al., 2010](#) – *Swaenen, M., Stefaniak, E. A., Frost, R., Worobiec, A., Van Grieken, R.* (2010). Investigation of inclusions trapped inside Libyan desert glass by Raman microscopy. *Analytical and bioanalytical chemistry.* 397: 2659-2665.

[Świontek et al., 2021](#) – *Świontek, S., Środa, M., Gieszczyk, W.* (2021). Ceramics, glass and glass-ceramics for personal radiation detectors. *Materials.* 14(20): 5987.

[Tang et al., 1997](#) – *Tang, S.K., Vassiliev, V.Y., Mridha, S., Chan, L.* (1997). Investigation of Borophosphosilicate Glass Defects with the Atomic Force Microscope. In *Papers, XLIV Int. Symp. Am. Vac. Soc* (p. 189).

[Taylor, Brownlee, 1992](#) – *Taylor, A.R., Brownlee, C.* (1992). Localized patch clamping of plasma membrane of a polarized plant cell: Laser Microsurgery of the *Fucus spiralis* rhizoid cell wall. *Plant Physiology.* 99(4): 1686.

[Tepichin, Ibarra, 1995](#) – *Tepichin, E., Ibarra, J.* (1995). Polarization sensitive lensless Lau interferometer. *Optics communications.* 119(5): 471-478.

[Trotier et al., 1998](#) – *Trotier, D., Døving, K.B., Ore, K., Shalchian-Tabrizi, C.* (1998). Scanning electron microscopy and gramicidin patch clamp recordings of microvillous receptor neurons dissociated from the rat vomeronasal organ. *Chemical senses.* 23(1): 49-57.

[Upadhye et al., 2011](#) – *Upadhye, K.V., Candiello, J.E., Davidson, L.A., Lin, H.* (2011). Whole-cell electrical activity under direct mechanical stimulus by AFM cantilever using planar patch clamp chip approach. *Cellular and molecular bioengineering.* 4: 270-280.

[Valdrè, 1991](#) – *Valdrè, G.* (1991). Scanning electron microscopy and X-ray energy dispersive spectroscopy studies of defects in lead glasses. *Microscopy Microanalysis Microstructures.* 2(1): 97-106.

[Valdrè, 1992](#) – *Valdrè, G.* (1992). Defects in glasses examined by backscattered electron imaging and by X-ray wavelength and energy dispersive spectroscopy. *X-Ray Spectrometry.* 21(3): 105-109.

[van der Voort, 2016](#) – *van der Voort, N.T.M.* (2016). Interferometric illumination ptychography (Master's thesis, Utrecht University).

[Varghese et al., 2018](#) – *Varghese, A., Das, B., Singh, R.K.* (2018). Highly stable lens-less digital holography using cyclic lateral shearing interferometer and residual decollimated beam. *Optics Communications.* 422: 3-7.

[Virgoe, 1967](#) – *Virgoe, J.* (1967). Examination of crystalline inclusions in glass by reflected light microscopy. *Mineralogical Magazine - Journal of the Mineralogical Society.* 36(277): R16.

Wu et al., 2012 – Wu, L., Li, Z., Wang, X., Shen, X., Song, B., Dai, S., Xu, T. (2012). Internal macroscopic defects perspective imaging detection system for infrared chalcogenide glasses. *Zhongguo Jiguang (Chinese Journal of Lasers)*. 39(1): 0108001-5.

Wu et al., 2014 – Wei, W., Lei, Z., Suyu, F. (2014). Using fluorescent microscopy method to study subsurface defects in Nd-doped phosphate laser glasses. *Chinese J Lasers*. 41(9): 0906001.

Xia et al., 2008 – Xia, J., Kong, W., Zhu, Y., Zhou, Y., Zhang, Y., Guo, C. (2008). Spontaneous firing properties of rat medial vestibular nucleus neurons in brain slices by infrared visual patch clamp technique. *Frontiers of Medicine in China*. 2: 264-268.

Yang et al., 2018 – Yang, Z., Dou, J., Yuan, Q., Gao, Z. (2018). Lensless phase-shifting point diffraction interferometer for spherical mirror measurement. *Optics and Lasers in Engineering*. 107: 119-126.

Yao et al., 2009 – Yao, J., Liu, B., Qin, F. (2009). Rapid temperature jump by infrared diode laser irradiation for patch-clamp studies. *Biophysical journal*. 96(9): 3611-3619.

Zanini et al., 2023 – Zanini, R., Franceschin, G., Roman, A.A.M., Moretto, L.M., Cattaruzza, E., Traviglia, A. (2021). Laser Ablation ICP-MS elemental imaging to investigate corroded surfaces of ancient glass. In *ATTI del XXVII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana* (Vol. 1). Società Chimica Italiana.

Zanini et al., 2023 – Zanini, R., Roman, M., Cattaruzza, E., Traviglia, A. (2023). High-speed and high-resolution 2D and 3D elemental imaging of corroded ancient glass by laser ablation-ICP-MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 38(4): 917-926.

Zavelsky et al., 2000 – Zavelsky, V.O., Salova, T.P., Epelbaum, M.B., Bezmen, N., Zavelskaya, L.N. (2000). State of nondissociated molecules of water inclusions in aluminosilicate glasses (1H NMR and electron microscopy study). *Physics and chemistry of glasses*. 41(4): 182-187.

Zhang et al., 2016 – Zhang, J., Wang, J., Han, X., Cui, H. L., Shi, C., Zhang, J., Shen, Y. (2016). Noncontact detection of Teflon inclusions in glass-fiber-reinforced polymer composites using terahertz imaging. *Applied optics*. 55(36), 10215-10222.

Zhu et al., 2016 – Zhu, W., Chen, L., Zheng, D., Yang, Y., Han, Z., Li, J. (2016). Lensless reflective point diffraction interferometer. *Applied Optics*. 55(19): 5158-5163.

Zhu et al., 2017 – Zhu, W., Chen, L., Liu, Y., Ma, Y., Zheng, D., Han, Z., Li, J. (2017). Defect detection based on a lensless reflective point diffraction interferometer. *Applied Optics*. 56(26): 7435-7441.

## На пути к безлинзовой дефектоскопии стеклянных микропипеток для задач молекулярной цитологии, персонализированной и молекулярной медицины и тераностики (Техника и методика)

Евгений Денисович Адамович<sup>a,\*</sup>, Олег Валерьевич Градов<sup>a</sup>

<sup>a</sup> ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Отдел динамики химических и биологических процессов, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Данная статья является второй (практической) частью цикла статей по контролю качества стеклянных патч-пипеток, начатого публикацией "На пути к безлинзовой дефектоскопии стеклянных микропипеток для задач молекулярной цитологии, персонализированной и молекулярной медицины и тераностики (Обзор)", опубликованного в этом же номере (*European Journal of Medicine*. 2024. 12(1): 3-36).

**Ключевые слова:** патч-кламп, стеклянные микропипетки, безлинзовая микроскопия, голографическая микроскопия, биомедицинская техника, клеточная электрофизиология, ионные каналы, оптическая дефектоскопия.

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [neurobiophys@gmail.com](mailto:neurobiophys@gmail.com) (Е.Д. Адамович), [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (О.В. Градов)

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA  
European Journal of Medicine  
Has been issued since 2013.  
E-ISSN: 2310-3434  
2024. 12(1): 62-67

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



## Letters to the Editorial Office

### A Short Biographical Sketch Dedicated to the 245th Anniversary of the Birth of the Russian Doctor of Medicine Yakov Ivanovich Govorov (1779–1828/1831)

Anvar M. Mamadaliev<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> East European Historical Society, Russian Federation

#### Abstract

The article highlights some vital and creative aspects of the activities of the famous Russian physician and medical science theorist Yakov Ivanovich Govorov (1779–1828). The materials of this study were the works of the scientist himself, as well as biographical studies about him. The research methods used were historiographical and biographical methods, as well as the synthesis method.

Having received high-quality education from young and active practicing surgeons (in particular, I.F. Bush) and having shown excellent academic results, being distinguished by diligence, efficiency and energy, creative critical mind, Govorov was able to prove himself as a military doctor, providing medical care at the highest level (in particular, to General Bagration).

He was distinguished by his fruitful scientific activity, leaving behind a number of works on medicine, many of which became the “reference books” of internists and military field surgeons. In his writings, he did not hesitate to criticize well-known Western medical scientists, proving the advantages of Russian science.

Govorov can rightfully be called the founder of the theory of tactical medicine, as he was one of the first to formulate and structure knowledge on the provision of emergency first aid on the battlefield and subsequent hospital therapy.

**Keywords:** Yakov Ivanovich Govorov, 1779–1828, military doctor, medicine, theory of medical knowledge, medical science, tactical medicine, Doctor of medicine, Russian science.

#### 1. Введение

Яков Иванович Говоров (1779–1828) прославился не только как медик-практик, но и как теоретик медицинской науки, в том числе и так называемой тактической медицины\*.

Прославился не только как научный теоретик и практик борьбы с заболеванием, державшим в страхе человечество вплоть до середины XX века – сыпным тифом, но и как военный врач, оказывающий медицинскую помощь на весьма высоком уровне. Его многочисленные труды по отдельным заболеваниям, а также по теории военно-полевой медицины стали ценным достоянием российской медицинской науки.

\* Corresponding author

E-mail addresses: [anvarm@mail.ru](mailto:anvarm@mail.ru) (A.M. Mamadaliev)

\* Тактическая медицина – раздел практической медицины, посвященный изучению особенностей оказания первой медицинской помощи в боевых условиях.

## 2. Материалы и методы

В качестве материалов в данной работе были использованы работы самого Говорова (см., в частности, Галле, Шпурцгейм, 1816; Говоров, 1812; Говоров, 1815; Говоров, 1816; Говоров, 1817; Говоров, 1818; Говоров, 1821; Говоров, 1824; Говоров, 1825; Ренольд, 1818), а также дореволюционные (в частности, Змеев, 1886; История..., 1898; Русский биографический словарь, 1916 и др.), советские (в частности, Корнеев, 1952; Корнеев, 1962; Страшун, 1947 и др.) и современные (в частности, Будко, Бринюк, 2013 и др.) биографические исследования о нем.

В качестве методов применялись метод историографического анализа (для исследования содержания биографических материалов о личности Говорова), биографический метод (биографический анализ личности Говорова) и метод синтеза (применен для формулирования результатов и выводов данного исследования).

## 3. Обсуждение

Биографических работ о личности Я.И. Говорова весьма немного. Из дореволюционных работ отметим энциклопедическое биографическое исследование Л. Змеева (Змеев, 1886), заметку в антологическом издании «История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898» (История..., 1898), а также соответствующую статью в «Русском биографическом словаре» (Русский биографический словарь, 1916).

В советской исторической науке особый вклад в изучение личности Говорова внесли И.Д. Страшун в монографии «Русский врач на войне» (Страшун, 1947), посвященный военно-полевой медицине в целом, и вклад в спасение раненных и медицинскую науку отдельных военных врачей в истории России в частности, и В.М. Корнеев, анализирующий особенности работы медицинской службы в Отечественную войну 1812 года (Корнеев, 1962) и непосредственно деятельность Якова Ивановича (Корнеев, 1952).

Из современных работ отметим исследование А.А. Будко и Н.Ю. Бринюк, которые открыли некоторые неизвестные страницы биографии Говорова (Будко, Бринюк, 2013).

Данный библиографический список не является исчерпывающим, однако представляется нам достаточным для краткого биографического анализа жизненного и творческого пути Якова Говорова.

## 4. Результаты

Говоров родился 12 марта 1779 года\* в г. Орел в семье священнослужителя. Однако в процессе учебы в семинарии, он решил выйти из духовного сословия и перевелся в Императорскую Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию, став учеником известного российского хирурга немецкого происхождения Ивана Федоровича (Иоганна-Петера Фридриха) Буша, который был лишь на 8 лет старше своего ученика, но имел богатый опыт военно-полевой (судовой врач) и госпитальной хирургической практики.

В учебе отличался прилежанием, показав великолепные результаты; это помогло в 1809 году защитить докторскую диссертацию по медицине по проблемам теории и практики лечения сыпного тифа.

В 1811 году поступает на службу лейб-медиком в Литовский полк, участвует в Отечественной войне; после Бородинского сражения находился при князе Багратионе до последних его минут. После заграничных походов русской армии 1813-1815 годов, назначен исполняющим обязанности доктора 2-го гвардейского полка, а позднее и лейб-медиком Московского полка. Дослужился до должности статского советника.<sup>†</sup> Службу покидает в 1824 году по болезни, однако научной деятельностью продолжает заниматься фактически до конца жизни (по Змеев, 1886).

\* Здесь и далее все даты – по старому стилю.

† В Табели о рангах гражданское звание статского советника занимала 5-й из 14-ти рангов и соответствовала воинским званиям капитан-командору на флоте и бригадиру (воинское звание, занимавшее промежуточное положение между полковником и генерал-майором) в сухопутных войсках, а также (до периода правления Александра II) позволяла получить потомственное (наследуемое) дворянство.

Знакомство в военно-медицинской службой союзников и противников Российской империи в наполеоновских войнах позволили Говорову сделать вывод о том, что российские военные врачи не только не хуже, но и лучше своих коллег в европейских армиях благодаря качественному образованию, о чем, в частности, не забывает упоминать в своих трудах: «Я.И. Говоров дает примечание, что русские врачи по подготовленности и самоотверженности в работе являются лучшими в мире. Такой вывод он сделал в результате наблюдений за работой французских, немецких и австрийских врачей» (Корнеев, 1962: 5)

Перейдем к описанию научных результатов ученого.

Говоров оказался весьма плодотворным и разносторонним автором, оставив после себя широкий список трудов по различным сферам медицинской науки. В частности, он исследовал проблемы лечения сыпного тифа при сопутствующих инфекциях (Говоров, 1812), вопросы оказания неотложной и терапевтической помощи при интоксикации головного мозга (Говоров, 1817), особенности стратегии поведения пациента и врача в терапевтическом и рекреационном процессах (Говоров, 1821), описывал анамнез и терапевтический курс лечения раневой гангрены героя Бородинской битвы, генерала князя П.И. Багратиона (Говоров, 1815), опыт лечения туберкулеза ингаляциями (Говоров, 1824) и др., а также излагал в научных изданиях свой обширный опыт службы полевым военным врачом, в частности, в трудах «Предметы для военно-врачебной истории кампании 1812–1815 гг.» (Говоров, 1816), «Опыт краткого врачебного обозрения кампании 1812–1815 гг.» (Говоров, 1818) и др.

Я.И. Говорова также вполне можно считать и писателем, так как он издавал и художественные произведения, в частности, «Описание Гиперборея, или Письмо северного путешественника к издателю «Благонамеренного» (Говоров, 1825).

Якова Ивановича вполне справедливо, на наш взгляд, следует называть основоположником отечественной теории тактической медицины: именно Говоров впервые в российской медицинской науке весьма подробно описывал вопросы оказания первой/неотложной помощи на поле боя и особенности транспортировки раненых. По мнению А.А. Будко и Н.Ю. Бринюк, Говоров не был сторонником господствовавших в умах западных военных врачей простых и эффективных методов первой и последующей госпитальной медицинской помощи, предпочитая терапевтическую медицину. В частности, авторы указывают, что он был сторонником длительного госпитального и послегоспитального терапевтического лечения огнестрельных переломов костей, а не ампутации конечности (второй метод оказания помощи с куда более высокой долей вероятности позволяет сохранить жизнь раненому, зато навсегда оставляет человека калекой); при этом, Говоров «при выборе способов лечения (рекомендовал – Авт.) учитывать тяжесть протекающего процесса и общее состояние организма раненого, особенности его физической конституции и даже психику» (Будко, Бринюк, 2013: 193). Указанные теоретические воззрения он вполне успешно применял и на практике, позволив спасти конечности многим раненым солдатам (см., напр., Корнеев, 1952: 92-93).

В совершенстве владея несколькими языками, Яков Иванович весьма активно занимался переводами научных статей по медицине. Одними из наиболее известных является перевод с немецкого языка работы Галле и Шпурцгейма «Исследование о нервной системе вообще и мозговой в особенности» (Галле, Шпурцгейм, 1816), а также перевод с французского языка исследования Ренольда «Всеобщая история врачебного искусства и опыт краткого врачебного обозрения кампаний 1812–15 годов» (Ренольд, 1818).

В целом, можно отметить, что Говоров был не только высококлассным военным врачом, но еще и плодотворным ученым, который обладал нестандартным и широким взглядом как на теорию медицины, так и на методы лечения отдельных заболеваний и травм; он не боялся вступать в полемику с известными авторитетами медицинской науки, имея глубокий личный опыт военно-полевой медицинской и госпитальной службы.

Что касается даты смерти, то в этом вопросе данные расходятся. Официально признанной датой кончины Я.И. Говорова считается 5 февраля 1828 года (см., в частности, История..., 1898; Корнеев, 1952; Корнеев, 1962; Русский биографический словарь, 1916 и др.), в то время как энциклопедист Л. Змеев в своей работе «Русские врачи-писатели» указывает дату 26 февраля 1831 года, никак не поясняя при этом расхождения в хронологии (Змеев, 1886).



## 5. Заключение

Яков Иванович Говоров стал человеком, который «сделал себя сам». Желая покинуть духовное сословие, он нашел свое призвание в военной медицине. Получив качественное образование у молодых и деятельных хирургов-практиков (в частности, И.Ф. Буша) и показав отличные результаты в учебе, отличаясь прилежанием, работоспособностью и энергичностью, творческим критическим умом, Говоров смог проявить себя в роли военного врача, оказывая медицинскую помощь на самом высоком уровне (в частности, генералу Багратиону).

Отличался плодотворной научной деятельностью, оставив после себя ряд трудов по медицине, многие из которых стали «настолярными книгами» терапевтов и военно-полевых хирургов. В своих трудах не стеснялся критиковать известных западных ученых-медиков, доказывая преимущества российской науки.

Говорова по праву можно назвать основоположником теории тактической медицины, так как он одним из первых оформил и структурировал знания по оказанию неотложной первой помощи на поле боя и последующей госпитальной терапии.

## Литература

**Будко, Бринюк, 2013** – Будко А.А., Бринюк Н.Ю. Вклад выпускника медико-хирургической академии Я.И. Говорова в обобщение опыта российской медицины начала XIX в. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2013. № 1 (41).

**Всеобщая история..., 1818** – Всеобщая история врачебного искусства и опыт краткого врачебного обозрения кампании 1812-1815 гг. СПб., 1818.

**Галле, Шпурцгейм, 1816** – Галле, Шпурцгейм. Исследование о нервной системе вообще и мозговой в особенности (перев. с немец. и издано Я.И. Говоровым). СПб., 1816.

**Говоров, 1812** – Говоров Я.И. Теория и способ лечения нервной повальной горячки, с прибавлением мнения о заразительных болезнях. СПб., 1812.

**Говоров, 1815** – Говоров Я.И. Последние дни жизни князя Петра Ивановича Багратиона. СПб., 1815.

**Говоров, 1816** – Говоров Я.И. Предметы для военно-врачебной истории кампании 1812–1815 гг. // *Всеобщ. Журн. Врач. Науки*. 1816.

**Говоров, 1817** – Говоров Я.И. Краткое начертание Галловой системы или науки о мозговых отправлениях. СПб., 1817.

**Говоров, 1818** – Говоров Я.И. Опыт краткого врачебного обозрения кампании 1812-1815 гг. // *Всеобщая история врачебного искусства*. СПб., 1818.

**Говоров, 1821** – Говоров Я.И. Врачебные наставления для немощных; или руководство к благоразумному поведению себя в болезнях и выбору для пользования оных врача. СПб., 1821.

**Говоров, 1824** – Говоров Я.И. Опыты лечения легочной чахотки смолеными парами // *Всеобщ. Журн. Врач. Науки*. СПб., 1824.

**Говоров, 1825** – Говоров Я.И. Описание Гиперборея, или Письмо северного путешественника к издателю «Благонамеренного». СПб., 1825.

**Змеев, 1886** – Змеев Л.Ф. Русские врачи-писатели. СПб., 1886–1889.

**История..., 1898** – История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798-1898 / Под. ред. проф. Ивановского. СПб.: Типография МВД, 1898.

**Корнеев, 1952** – Корнеев В.М. Яков Иванович Говоров о подготовке русских военных врачей // *Военно-медицинский журнал*. 1952. № 6.

**Корнеев, 1962** – Корнеев В.М. Медицинская служба в Отечественную войну 1812 г. Л., 1962.

**Ренольд, 1818** – Ренольд. Всеобщая история врачебного искусства и опыт краткого врачебного обозрения кампаний 1812–15 годов (перев. с франц. Я.И. Говоров). СПб., 1818.

**Русский биографический словарь, 1916** – Говоров, Яков Иванович. Русский биографический словарь / Изд. под наблюдением пред. Имп. Рус. ист. о-ва А. А. Половцова. Т.5. СПб.: Имп. Рус. ист. о-во, 1916.

**Страшун, 1947** – Страшун И.Д. Русский врач на войне. М., 1947.

## References

**Budko, Brinyuk, 2013** – Budko, A.A., Brinyuk, N.Yu. (2013). Vklad vypusknika mediko-khirurgicheskoi akademii Ya.I. Govorova v obobshchenie opyta rossiiskoi meditsiny nachala XIX v.

[The contribution of the graduate of the Medical-Surgical Academy Ya.I. Govorov to the generalization of the experience of Russian medicine in the early 19th century]. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 1 (41). [in Russian]

**Galle, Shpurtsgeim, 1816** – *Galle, Shpurtsgeim* (1816). Issledovanie o nervnoi sisteme voobshche i mozgovoi v osobennosti (perev. s nemets. i izdano Ya.I. Govorovym) [Research on the nervous system in general and the brain in particular (translated from German and published by Ya.I. Govorov)]. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1812** – *Govorov, Ya.I.* (1812). Teoriya i sposob lecheniya nervnoi poval'noi goryachki, s pribavleniem mneniya o zarazitel'nykh boleznyakh [Theory and method of treating nervous epidemic fever, with the addition of an opinion on infectious diseases]. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1815** – *Govorov, Ya.I.* (1815). Poslednie dni zhizni knyazya Petra Ivanovicha Bagrationa [The last days of the life of Prince Pyotr Ivanovich Bagration]. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1816** – *Govorov, Ya.I.* (1816). Predmety dlya voenno-vrachebnoi istorii kampanii 1812–1815 gg. [Subjects for a military-medical history of the campaign of 1812-1815]. *Vseobshch. Zhurn. Vrach. Nauki*. [in Russian]

**Govorov, 1817** – *Govorov, Ya.I.* (1817). Kratkoe nachertanie Gallovoi sistemy ili nauki o mozgovykh otpravleniyakh [A brief outline of the Gallic system or the science of cerebral functions]. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1818** – *Govorov, Ya.I.* (1818). Opyt kratkogo vrachebnogo obozreniya kampanii 1812-1815 gg. [An attempt at a brief medical review of the campaign of 1812-1815]. *Vseobshchaya istoriya vrachebnogo iskusstva*. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1821** – *Govorov, Ya.I.* (1821). Vrachebnye nastavleniya dlya nemoshchnykh; ili rukovodstvo k blagorazumnomu povedeniyu sebya v boleznyakh i vyboru dlya pol'zovaniya onykh vracha [Medical instructions for the infirm; or a guide to prudent behavior in illness and the choice of a doctor for their use]. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1824** – *Govorov, Ya.I.* (1824). Opyty lecheniya legochnoi chakhotki smolenymi parami [Experiments in the treatment of pulmonary consumption with tar vapors]. *Vseobshch. Zhurn. Vrach. Nauki*. SPb. [in Russian]

**Govorov, 1825** – *Govorov, Ya.I.* (1825). Opisanie Giperboreya, ili Pis'mo severnogo puteshestvennika k izdatelyu «Blagonamerennogo» [Description of Hyperborea, or Letter from a northern traveler to the publisher of “Blagonamerenny”]. SPb. [in Russian]

**Istoriya..., 1898** – *Istoriya Imperatorskoi voenno-meditsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii za sto let. 1798-1898* [History of the Imperial military medical (former Medical-surgical) Academy for a hundred years. 1798-1898]. Pod. red. prof. Ivanovskogo. SPb.: Tipografiya MVD, 1898. [in Russian]

**Korneev, 1952** – *Korneev, V.M.* (1952). Yakov Ivanovich Govorov o podgotovke russkikh voennykh vrachei [Yakov Ivanovich Govorov on the training of Russian military doctors]. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 6. [in Russian]

**Korneev, 1962** – *Korneev, V.M.* (1962). Meditsinskaya sluzhba v Otechestvennuyu voinu 1812 g. [Medical service during the Patriotic War of 1812]. L. [in Russian]

**Renol'd, 1818** – *Renol'd* (1818). *Vseobshchaya istoriya vrachebnogo iskusstva i opyt kratkogo vrachebnogo obozreniya kampanii 1812–15 godov* (perev. s frants. Ya.I. Govorov) [General history of the medical art and the experience of a brief medical review of the campaigns of 1812-15 (translated from French by Ya. I. Govorov)]. SPb. [in Russian]

**Russkii biograficheskii slovar', 1916** – *Govorov, Yakov Ivanovich. Russkii biograficheskii slovar'* [Govorov, Yakov Ivanovich. Russian Biographical Dictionary]. Izd. pod nablyudeniem pred. Imp. Rus. ist. o-va A. A. Polovtsova. T.5. SPb.: Imp. Rus. ist. o-vo, 1916. [in Russian]

**Strashun, 1947** – *Strashun, I.D.* (1947). *Russkii vrach na voine* [Russian doctor at war]. M. [in Russian]

**Vseobshchaya istoriya..., 1818** – *Vseobshchaya istoriya vrachebnogo iskusstva i opyt kratkogo vrachebnogo obozreniya kampanii 1812-1815 gg.* [General history of the medical art and the experience of a brief medical review of the campaign of 1812-1815]. SPb., 1818. [in Russian]

**Zmeev, 1886** – *Zmeev, L.F.* (1886). *Russkie vrachi-pisateli* [Russian medical writers]. SPb., 1886–1889. [in Russian]

## Краткий биографический очерк к 245-летию со дня рождения российского доктора медицины Якова Ивановича Говорова (1779–1828/1831)

Анвар Мирзахматович Мамадалиев<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Восточно-европейское историческое общество, Российская Федерация

**Аннотация.** Статья освещает некоторые жизненные и творческие аспекты деятельности известного русского врача и теоретика медицинской науки Якова Ивановича Говорова (1779–1828). Материалами данного исследования послужили труды самого ученого, а также биографические исследования о нем. В качестве методов исследования применялись историографический и биографический методы, а также метод синтеза.

Получив качественное образование у молодых и деятельных хирургов-практиков (в частности, И.Ф. Буша) и показав отличные результаты в учебе, отличаясь прилежанием, работоспособностью и энергичностью, творческим критическим умом, Говоров смог проявить себя в роли военного врача, оказывая медицинскую помощь на самом высоком уровне (в частности, генералу Багратиону).

Отличался плодотворной научной деятельностью, оставив после себя ряд трудов по медицине, многие из которых стали «настолярными книгами» терапевтов и военно-полевых хирургов. В своих трудах не стеснялся критиковать известных западных ученых-медиков, доказывая преимущества российской науки.

Говорова по праву можно назвать основоположником теории тактической медицины, так как он одним из первых оформил и структурировал знания по оказанию неотложной первой помощи на поле боя и последующей госпитальной терапии.

**Ключевые слова:** Яков Иванович Говоров, 1779–1828, военный врач, медицина, теория медицинских знаний, медицинская наука, тактическая медицина, доктор медицины, российская наука.

---

\* Корреспондирующий автор  
Адреса электронной почты: [anvarm@mail.ru](mailto:anvarm@mail.ru) (А.М. Мамадалиев)

Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA  
 European Journal of Medicine  
 Has been issued since 2013.  
 E-ISSN: 2310-3434  
 2024. 12(1): 68-96

DOI: 10.13187/ejm.2024.1.68  
<https://ejm.cherkasgu.press>



## Top-Down Ramanomics Instrumentation Overview: from Quantitative Ramanomics with Deep Convolutional Neural Networks for Intraoperative Point-of-Care Testing Applications to Molecular Optical Laser Examiners. Part I (Bibliographic Review)

Theodor C. Orekhov <sup>a</sup>, Oleg V. Gradov <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, CHEMBIO Dept., Moscow, Russian Federation

### Abstract

This review paper provides a retrospective analysis of ramanomics technologies and their methodological predecessors, ranging from modern quantitative ramanomics using deep convolutional neural networks (used for intraoperative and point-of-care diagnostics) to the Molecular Optical Laser Examiners (MOLE) of the 1970s. The first part of the review examines the current directions of this trend, while the second part presents the achievements of the earlier period. The first review part pays the special attention to applications of ramanomics for diagnostics of "supramolecular pathologies", mechanisms of apoptosis, parabiosis, oncogenesis, redox pathologies (as well as effects of active oxygen species on cells and tissues), damages of the blood-brain barrier and neurotraumas affecting the cytoarchitectonics of the brain (or, more broadly, the architecture of neuronal connectomes). A number of works are indicated that allow us to speak about Raman analysis for spectral comparative pathological organellography of the cytoplasm. Also information is given on the integrability of ramanomics with methods of mass-spectrometric mapping of biomedical samples (i.e. RaMALDI), including for MALDI-biotyping tasks for clinical microbiology applications.

**Keywords:** ramanomics, qRamanomics, spectralomics, single-organelle optical omics, MALDI MS imaging, RaMALDI, simultaneous Raman and MALDI imaging, label-free time-resolved single-cell monitoring, intraoperative diagnostics; point-of-care diagnostics, convolutional neural networks.

### 1. Введение

#### Что такое раманомика?

Принципиально новым омиксным направлением в молекулярной и клеточной биологии и техническим прорывом в области биомолекулярной спектроскопии является раманомика (Kuzmin et al., 2017a). По определению из только что цитированной работы, "раманомика – ... омиксная дисциплина, использующие рамановскую микроспектрометрию при анализе биомолекулярных компонентов (в целях) молекулярного профилирования биологических структур". Аналогичное определение было институционализировано на "2nd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine" ("...Ramanomics which is a new... disciplines using Micro Raman Spectrometry with Biomolecular Component Analysis for molecular profiling of biological structures"). В настоящее время данная

\* Corresponding author

E-mail addresses: [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (O.V. Gradov)

дисциплина заняла прочное место в кругу омиксных дисциплин и спектральных методов химического картирования клеток, рассматриваясь как одно из наиболее сильных и многообещающих достижений инструментальной оптики и фотоники в областях рамановской спектроскопии и биомедицинского имэджинга (Siddhanta et al., 2023).

На рубеже последних лет она перешла из разряда методов качественного имэджинга (imaging) и оценивания (estimation) распределения спектрометрируемых биомолекул в плоскости микропрепарата (нередко – фиксированного) к количественному анализу 3D распределений соответствующих биомолекул, в том числе – в ходе отклика на какие-то фармацевтические или токсикологические воздействия. Такое направление называется "quantitative Ramanomics" – "qRamanomics" (LaLone et al., 2023; Dunnington et al., 2024). Для него подходит не только обычная рамановская микроспектроскопия, но и методики спектроскопии поверхностно-усиленного комбинационного рассеяния (surface-enhanced Raman spectroscopy) субклеточного уровня разрешения (Zhang et al., 2019; Shen et al., 2021). Раманомика как способ фенотипирования и профилирования клеток позволяет выявить (для последующей идентификации и прогностики) т.н. "рамановский фенотип" (Zhang et al., 2019) – частный случай "расширенного фенотипа" или морфометрии клетки по не визуальным критериям (Jablokov, Gradov, 2016). Это важно, в частности, для разработки методов рамановской спектральной цитометрии (LaLone et al., 2019a; LaLone et al., 2019b) и оперативного (point-of-care) интраоперационного рамановского контроля метаболизма пациента (DePaoli et al., 2020; Huang et al., 2023).

Раманомика позволяет регистрировать и идентифицировать спектры одиночных органелл (как "single-organelle optical omics" (Pliss et al., 2021)). Собственно, в наиболее импактном изложении данного подхода (Kuzmin et al., 2017b) акцент в названии ("Molecular profiling of single organelles for quantitative analysis of cellular heterogeneity") делался на построении карт гетерогенности клеточных структур, т.е. молекулярном профилировании органелл. А в наиболее свежем обзоре на эту тему, интегрирующем разные методы вибрационной микроспектроскопии – как рамановской, так и инфракрасной – в целях безметочного (label-free) определения и времяразрешенного мониторинга биохимических конститuentов клетки, акцент в дефиниции термина был сделан на субклеточном уровне ("Ramanomics has been used previously to infer the use of the technique to analyse and monitor the biochemical constituent content at a subcellular level") (Byrne, 2024). Речь идёт, в частности, о биомембранах и мембранных органеллах (как плазматической мембране клетки и мембранах органелл типа митохондрий, так и внеклеточных везикулах (Guerreiro et al., 2024)), а также идентификации примембранных и мембранных белков и кинетической идентификации их изменений в физиологических и цитопатологических процессах (Tian et al., 2021). Последнее направление также весьма эффективно реализуется с использованием спектроскопии поверхностно-усиленного комбинационного рассеяния (surface-enhanced Raman spectroscopy) субклеточного уровня разрешения, процитированных выше (Zhang et al., 2019; Shen et al., 2021).

Это важно для выявления клеточных патологий (конечно, не в трактовке "целлюлярной патологии" Р. Вирхова XIX века, но в также классической трактовке "молекулярной" или "супрамолекулярной патологии" (Поликар А., Бесси М., 1970).

Например, в клинической хондриомике апоптоз эндотелиальных клеток сосудов головного мозга после ряда травм может быть связан с дисфункцией пула митохондрий, а его можно идентифицировать по рамановским микроспектрам – следовательно, ряд повреждений гематоэнцефалического барьера (4B = BBBB – Blood Brain Barrier Breakdown "is a key driver of traumatic brain injury (TBI)" (Schmitt et al., 2023) может быть идентифицирован на ультраструктурном уровне с использованием локальных рамановских микроспектроскопических измерений (Schmitt et al., 2023) (без привлечения электронной-микроскопии и сравнительно-патологической органеллографии цитоплазмы (Frey-Wyssling, 1965)) – аппаратурой, ПО и БД раманомики. Аналогичное верно для выявления злокачественного перерождения тканей в процессе онкогенеза: митохондриальные изменения, соответствующие злокачественным клеткам с морфологически сложно выявляемыми изменениями, могут быть выявлены аппаратурой и цифровыми "надстройками" раманомики (Gayan et al., 2022) ("надстройка" здесь может трактоваться как "uberbau", без которого концепт метода не достигает цели – аппаратура с различной

разрешающей способностью для Рамановской микроспектрометрии известна, как минимум, с 1970-х гг., но без цифровой "надстройки" для глубинного анализа данных они не могли бы дать такую диагностическую определенность; уровня автоматизации XX века не хватило бы для обеспечения мультикритериальной раманомиксной диагностики).

## 2. Обсуждение и результаты

### Раманомика: мультипараметрическая корреляция, алгоритмы, машинное обучение.

Вполне понятно, что это было бы невозможно без специализированных алгоритмических средств. В уже цитированной работе (Kuzmin et al., 2017b) писали: "Recent developments in Raman spectroscopy instrumentation and data processing algorithms have led to the emergence of Ramanomics". По существу, рамановский микроспектрометр, используемый для работы в области раманомики, представляет собой не просто оптический прибор, а "программно-аппаратный комплекс" с набором спектральных библиотек и молекулярно-биологических баз данных, экспертными системами (как минимум) или более продвинутыми средствами глубинного анализа данных (KDD) и нейросетевой компонентой / машинным обучением, обеспечивающим пополнение баз и всё более точную идентификацию биомолекулярного контента органелл. Например, в работе того же коллектива авторов, что и в публикациях (Kuzmin et al., 2017a; Kuzmin et al., 2017b), опубликованной годом позже (Kuzmin et al., 2018), вводится алгоритм "BCAbox", усовершенствующий спектр возможностей рамановской аппаратуры (микроскопа-микроспектрометра), а в работах начала 2020-х гг. внедряется комплексный подход, основанный на использовании искусственного интеллекта/машинного обучения (Lu et al., 2020; Lawrence, 2023). Например, в только цитированной работе (Lu et al., 2020) используется сверточная нейронная сеть (ConvNet), в то время как Лоуренс (Lawrence, 2023), критикуя производительность вычислительных подходов, используемых в "классической" раманомике, считает, что простые методы потенциально могут превзойти глубокое обучение. Он справедливо отмечает, что "хотя глубокое обучение является многообещающим, оно не обеспечивает <<квантового скачка>> в производительности" и приводит свой личный опыт, в котором "простой и интерпретируемый" метод логистической регрессии достиг точности  $\approx 90,4\%$  менее, чем за минуту, а использование метода случайного леса решений – random decision forest – RDF (алгоритм машинного обучения Бреймана и Катлер, использующий ансамбль решающих деревьев и применимый для задач классификации, регрессии, кластеризации) обеспечило точность  $92,6\%$  менее чем за 10 сек. Этот опыт противопоставляется (автором данного подхода) использованию глубоких сверточных нейронных сетей в классических и наиболее устоявшихся методах раманомики (DCNN – Deep Convolutional Neural Networks), с помощью которых точность около  $90\%$  достигается примерно после часа обучения на современном настольном компьютере (Lawrence, 2023). Идеальным решением были бы методы машинного обучения, учитывающие биофизический контекст: "A biophysics aware machine learning method would be more welcome" (там же (Lawrence, 2023)). "Чтобы действительно знать предмет, надо охватить, изучить все его стороны, все связи и "опосредования" – гласит диалектика.

Кроме того, размерность снятых с позиционной чувствительностью данных раманомики в разы превышает как данные обычной спектроскопии, так и двумерные микрофотографии и химические карты. В цитированной статье (Gayan et al., 2022) указывается на возможность использования конфокальных микроскопов, по определению, способных не только фокусироваться в определенных точках ультраструктуры клетки, но и отстраивать трехмерные реконструкции органелл с использованием лазеров с разными длинами волн, из чего (интуитивным образом) выводится целесообразность интеграции конфокальной и рамановской идентификации в клеточной патологии. Так, в цитируемой работе (Gayan et al., 2022) пишут, что так как "раковые митохондрии демонстрируют различные профили по сравнению с нормальными в морфологии, геномном, транскриптомном, протеомном и метаболическом профиле" ("cancerous mitochondria exhibit different profiles compared with normal ones in morphology, genomic, transcriptomic, proteomic and metabolic landscape"), их дифференциальный мультипараметрический анализ на уровне одиночных клеток весьма затруднен и требует возможности анализа биомаркеров с

использованием искусственного интеллекта для комплексного анализа всего вышеперечисленного пула профилей данных ("exploring such characteristics as potential biomarkers through single-cell omics and Artificial Intelligence (AI)"). Поэтому особые надежды возлагаются на платформы для раманомики, базирующиеся на конфокальных рамановских микроспектрометрах, для идентификации соответствующих "сигнатур" в объеме клеток - на клеточном либо органеллографическом уровне ("Another study used the Ramanomics platform, which coupled confocal Raman micro-spectrometry to a biomolecular component analysis algorithm to identify signatures") (Gayan et al., 2022).

### **Кросс-валидируемость данных раманомики.**

Существенным преимуществом раманомики как позиционно-чувствительного омического подхода, работающего на уровне клеток и субклеточных структур, является сравнимость/совместимость его с масс-спектрометрией, которая является движущей силой прогресса в омических областях, в особенности – в позиционно-чувствительных "spatiotemporal omics" (Girolamo et al., 2013; Franceschi et al., 2013; Wolyniak et al., 2018; Sanders, Edwards, 2020; Zaikin, Borisov, 2021; Wang et al., 2022; Challen, Cramer, 2022; Pade et al., 2021). Данное утверждение верно и для спектрометрии ионной подвижности (Arthur et al., 2017; Causon et al., 2020; Bilbao et al., 2021; Delafield et al., 2022; Paglia et al., 2022) (см. также некоторые диссертации на тему омических приложений метода спектрометрии ионной подвижности (Donohoe, 2016; Lareau, 2016)). Аналогично тому, как это постулируется в раманомике, для пользователя масс-спектрометрических омик наиболее информативны не просто спектры, а пространственные распределения соединений, отраженные в форме 2D картирования с достаточным пространственным разрешением – "mass spectrometric imaging-based multi-omics" (Belizario et al., 2015; Quanico et al., 2017; Dewez et al., 2019; Chao, Zongwei, 2021; Smets et al., 2021; Zhao et al., 2022; Wang et al. 2023a; Zhao, Cai, 2023; Wang et al., 2023b; Phulara & Seneviratne, 2024). Также, как и в случае раманомики, предельным (не только в случае имэджинга, но и для всех масс-спектрометрических омик) разрешением считается анализ одиночных клеток – т.н. "single cell omics" или "single cell multi-omics" (DeLaney et al., 2018; Lu et al., 2023; Zhao et al., 2023; Zhang et al., 2023; Zhang, Qiao, 2024). При этом, в случае лазерных методов десорбции-ионизации, считается приемлемым сопряжение их с лазерной микродиссекцией клеток, как это имеет место и в рамановской спектроскопии и сопряженных с нею "омиках" (Quanico et al., 2017; Dewez et al., 2019). По сути, это есть, в методическом смысле, одно из ответвлений метода микропучковой пунктуры клетки, про которую мы недавно писали в обзоре (Orekhov, Gradov, 2023). И даже наиболее активно исследуемые объекты у раманомики (и, шире, спектраломики, включающей в себя иные вибрационно-спектрометрические омики) и масс-спектрометрических омик в достаточно существенной степени перекрываются (митохондрии (Wang et al., 2023b); нейротравмы и нейропатологии (Mallah et al., 2023); диагностика рака (Zhang et al., 2007; Nie et al., 2016; Pralea et al., 2020; Banerjee et al., 2023), включая область гепатоонкологии (Nie et al., 2016; Lawrence, 2023); и т.д.).

Поэтому, как минимум, в свете давних попыток инструментальной интеграции методов рамановской спектрометрии и MALDI-имэджинга (Bocklitz et al., 2013; Bocklitz et al., 2015; Ryabchukov et al., 2018), закончившихся возникновением подхода "RaMALDI" (который, по определению, представляет собой "simultaneous Raman and MALDI imaging"), следует полагать, что раманомика и масс-спектрометрические омики могут быть полностью интегрированы в один комплекс спектральных протоколов и комбинируемых инструментов, один из которых выдаёт на первой стадии данные неразрушающего аналитического контроля и идентификации субстанции, а второй, характеризующийся ионизацией, абляцией и десорбцией субстанции ("разрушающие"), на второй стадии эксперимента выдаёт полную качественную и количественную информацию о её составе. Этот подход применим как для живых, так и для биогенных и биокосных систем (Skottvoll, 2022; Luo et al., 2022).

### **Раманомика как комплементарный метод для микробиологического биотайпинга и редокс-патологии**

Одним из приоритетных направлений обеспечения сопоставимости рамановского и МС картирования (в том числе – МС-имэджингового, например MALDI MS imaging)

является микробиология. Рамановская микроскопия или рамановская микроспектрометрия часто используются в бактериологии, микробиологии (Huang, Spiers, 2006; Mosier-Boss, 2017; Lorenz et al., 2020; Hong et al., 2021; Jian, 2023; Burioni et al., 2024), в том числе в формате рамановской цитометрии, о которой было вскользь сообщено в предшествующем разделе (Jian, 2023). Результаты рамановских измерений в микробиологии хорошо соотносятся с результатами масс-имэджинга и омиксного картирования, а также – с предварительными данными идентификации микроорганизмов методами MALDI-биотайпинга (по MALDI биотайпингу см., например: Berrazeg et al., 2013; Somboro et al., 2014; Gekenidis et al., 2014; Pranada et al., 2016; Boyer et al., 2017; Houdelet, 2015; Antonios et al., 2022; Pena et al., 2022; по корреляционному имэджингу для MALDI-биотайпинга и микробиологического мониторинга см. наши работы: Jablokow, Gradov, 2015a; Jablokow, Gradov, 2015b; Orekhov et al., 2016, Orekhov et al., 2023; Jablokow et al., 2017; Jablokow et al. 2018; Orekhov, Gradov, 2022; Orekhov, Gradov, 2023a; Orekhov, Gradov, 2023b).

Ещё одним аспектом обеспечения сопоставимости рамановского и МС картирования, на наш взгляд, может стать окислительная модификация белков и анализ продуктов редокс-реакций в цитоплазме (в том числе, интерпретируемых в контексте наоновской теории/концепции "местной реакции протоплазмы" (Portugalov et al., 1964; Hadacek, Bachmann, 2015; Jaeken, 2017; Kosmachevskaya, Topunov, 2021; Bagatolli et al., 2021), впрочем, вполне безотносительно к его некорректным амебранистским воззрениям). Известно, что МС-, равно как и МС-имэджинг являются хорошими методами *in situ* анализа окислительной модификация белков и липидов (Person et al., 2003; Cornellison et al., 2011; Bykova et al., 2011; Murray, Van Eyk, 2012; Paulech et al., 2013; Bykova, Rampitsch, 2013; Butterfield et al., 2014; Bonham et al., 2014; Lennicke et al., 2016). Можно отметить, что методы MALDI MS + FRAP and FLIP (Jablokow, Gradov, 2015a, 2015b; Orekhov et al., 2016; Orekhov et al., 2023; Jablokow et al., 2017, Jablokow et al., 2018) также являются применимыми в целях цитофизиологического и цитопатологического редокс-анализа, так как, например, метод FRAP с генетически-кодируемыми редокс-сенсорными белками, такими как HuPer, давно и широко используется для картирования внутриклеточного распределения пероксида водорода и антиоксидантных градиентов в клетках и тканях (Belousov et al., 2006; Chudakov et al., 2010; Rhee et al., 2010; Samoilenko et al., 2013; Fernandez-Garcia, Olmos, 2014; Yang, 2014; Weller et al., 2014; Jones, Sies, 2015; Quintá et al., 2016; Delfosse et al., 2016; Bilan, Belousov, 2016; Rezende et al., 2018; Brilkina et al., 2018; Asada et al., 2018; Lyublinskaya, Antunes, 2019; Smolyarova et al., 2022). Из оптических методов известен ряд методов редокс-метрической микроскопии, фиксирующих повреждения внутри клетки или же их корреляты в атмосфере и окружающей среде, возникающие под действием тех же агентов (например, методы озонметрической микроскопии (Градов, 2012; Gradov, 2013). Раманомика же даёт возможность напрямую картировать происхождение активных форм кислорода, причём – неинвазивным и позиционно-чувствительным методом – с учётом компартиментализации (Janků et al., 2019a, 2019b). В (Janků et al., 2019a) оптимистично резюмируется, что "“ramanomics” approach might provide an efficient tool of non-invasive quantitative profiling of cellular compartments and monitoring of molecular interactions" ("подход "раманомики" может обеспечить эффективный комплекс инструментов для неразрушающего-неинвазивного количественного профилирования клеточных компартиментов и мониторинга молекулярных взаимодействий в них"). В работе (Janků et al., 2019b) указывается, что, кроме активных форм кислорода, можно анализировать на основе того же подхода компартиментализацию окислов азота (NOx).

### **Раманомика как инструмент этиологического исследования в молекулярной онкологии**

Примеры из вышецитированных работ (Janků et al., 2019a, 2019b) относятся к растительным клеткам, но, в действительности, ими данное направление ROS-метрии не ограничивается.

Так, например, возможно исследовать методами раманомики этиологию онкогенеза. Известно, что онкогенез нередко, в частности, связывают с:

– Накоплением активных форм кислорода (это давно известный подход, работы по которому встречаются как в старой литературе до 1990-го года (Fischer, 1987; Fischer et al.,



1987), так и в работах 1990-х гг. (Standeven, Wetterhahn, 1991; Klein, Costa, 1991; Valavanidis, 1994; Emerit, 1994; Huang et al., 1994; Shi et al., 1998; Oliński, Jurgowiak, 1999), 2000-х гг. (Nishigori et al., 2004; Schulte-Hermann et al., 2006; Okada, 2007; Panayiotidis, 2008; Marquez-Quinones, 2007; Wang, 2009), 2010-х гг. (Ralph et al., 2010; Ziech et al., 2011, 2012; Grigorov, 2012; Tamura et al., 2013; Wu, Ni, 2015; Kruk, Aboul-Enein, 2017; Moldogazieva et al., 2018; Dupuy, 2018; Medeiros, 2018; Kovacic, Abadjian, 2018; Valavanidis, 2019; Jopkiewicz, 2019), 2020-х гг. (Gokulan et al., 2020; Vostrikova et al., 2020; Okazaki., 2022; Shimura, Ushiyama, 2024));

– Электрофилами (Chouchane, 1996; Miller, 1998; MacLeod et al., 2009; Smith et al., 2014; Olsen et al., 2018; Harach et al., 2019; Gobert et al., 2021; Lei et al., 2021; Danes et al., 2021) и шире понимавшимися на ранних этапах исследований в молекулярной и клеточной онкологии зарядовыми механизмами (Cavaliere, Calvin, 1972; Andrews et al., 1979; Shkarina et al., 1984; Kovacic et al., 1986);

– Зарядом мембраны и биоэнергетикой митохондрий (Tokuoka, Morioka, 1957; Beech, 1989a; Beech, 1989b, Beech, 1994; Marino et al., 1994; Ye et al., 2011; Friday et al., 2011; Yang, Brackenbury, 2013; Gogichadze et al., 2014; Lemeshko, 2015; Forrest, 2015; Lee et al., 2016; Li et al., 2020; Nnodim, Hauwa, 2020; Gąbka et al., 2021; Kuwahara et al., 2021; Sadri et al., 2022; Skates, 2022; Begum, Shen, 2023; Delisi et al., 2024).

В то же время, рамановская (микро)спектрометрия и раманомика, используемые в анализе онкогенеза по метаболическим нарушениям (которые, в частности, могут быть связаны с воздействием редокс-факторов) (Larion et al., 2018; Lawrence, 2023), могут быть использованы для коррелирования результатов редокс-повреждений или продуктов действия активных форм кислорода и онкогенеза.

### 3. Заключение

Из всего вышеизложенного вполне очевидно, что внедрение методов раманомики как в молекулярную медицину, так и в молекулярную биотехнологию является приоритетной задачей, следующей из всего развития последних десятилетий.

В следующей части данной работы, планируемой к выходу в 2025 году, мы рассмотрим практический аспект инструментального развития раманомики, начиная с молекулярно-оптических лазерных анализаторов (MOLE), которые мы пытались использовать для подобных задач много лет назад.

Авторы выражают благодарность за ценные обсуждения, рекомендации литературы и программных решений коллегам из ИНЭПХФ РАН, а также Е.Д. Адамовичу (freelance).

### References

Градов, 2012 – Градов О.В. Экспериментальные установки для озонметрической микроскопии // *Медицинская техника*. 2012. (6): 42-47.

Поликар, Бесси, 1970 – Поликар А., Бесси М. Элементы патологии клетки. М.: Мир. 1970.

Andrews et al., 1979 – Andrews E.J., Todd P.W., Kukulinsky N.E. Surface charge in foreign body carcinogenesis // *Journal of Biomedical Materials Research*. 1979. 13(2): 173-187. DOI: 10.1002/jbm.820130203

Antonios et al., 2022 – Antonios M.A., Raouf M.M., Ghoniem S.A., Hassan E.H. Clinical Impact of Biotyping of *Klebsiella pneumoniae* Isolates From Health Care–Associated Infections Using MALDI-TOF-MS // *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2022. 30(4): e1143. DOI: 10.1097/IPC.0000000000001143

Arthur et al., 2017 – Arthur K.L., Turner M.A., Reynolds J.C., Creaser C.S. (2017). Increasing peak capacity in nontargeted omics applications by combining full scan field asymmetric waveform ion mobility spectrometry with liquid chromatography–mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 89(6): 3452-3459. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b04315

Asada et al., 2018 – Asada M., Hakimi H., Kawazu S.I. The application of the HyPer fluorescent sensor in the real-time detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in *Babesia bovis* merozoites in vitro // *Veterinary parasitology*. 2018. 255: 78-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.016>

Bagatolli et al., 2021 – Bagatolli L.A., Mangiarotti A., Stock R.P. Cellular metabolism and colloids: Realistically linking physiology and biological physical chemistry // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2021. 162: 79-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.06.002>

- [Banerjee et al., 2023](#) – Banerjee S., Hatimuria M., Sarkar K., Das J., Pabbathi A., Sil P.C. Recent Contributions of Mass Spectrometry-Based “Omics” in the Studies of Breast Cancer // *Chemical Research in Toxicology*. 2023. 37(2): 137-180. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00223>
- [Beech, 1989a](#) – Beech J.A. The membrane potential theory of carcinogenesis. *Medical Hypotheses*. 1989. 29(2): 101-104. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90069-8)
- [Beech, 1989b](#) – Beech J.A. Two stage carcinogenesis by membrane potential changes // *Medical Hypotheses*. 1989. 29(3): 217-221. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90196-5](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90196-5)
- [Beech, 1994](#) – Beech J.A. Carcinogenesis and initiation of cell cycling by charge-induced membrane clusters may be due to mitogen receptors and Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup> antiports // *Medical hypotheses*. 1994. 42(6): 385-389. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(94\)90158-9](https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90158-9)
- [Begum, Shen, 2023](#) – Begum H.M., Shen K. Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells // *WIREs mechanisms of disease*. 2023. 15(3): e1595. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1595>
- [Belizario et al., 2015](#) – Belizario J.E., Sanguiliano B.A., Perez-Sosa M., Santos B.V., Machado-Santelli G.M. (2015). Advances in the integration of optical and mass spectrometry molecular imaging technologies: from omics data to molecular signature discovery // *Discovery Medicine*. 2015. 20(112): 393-401.
- [Belousov et al., 2006](#) – Belousov V.V., Fradkov A.F., Lukyanov K.A., Staroverov D.B., Shakhbazov K.S., Terskikh A.V., Lukyanov S. Genetically encoded fluorescent indicator for intracellular hydrogen peroxide // *Nature methods*. 2006. 3(4): 281-286. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth866>
- [Berrazeg et al., 2013](#) – Berrazeg M., Diene S. M., Drissi M., Kempf M., Richet H., Landraud L., Rolain J.M. Biotyping of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from France and Algeria using MALDI-TOF MS // *PloS one*. 2013. 8(4): e61428. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061428>
- [Bilan, Belousov, 2016](#) – Bilan D.S., Belousov V.V. HyPer family probes: state of the art // *Antioxidants & redox signaling*. 2016. 24(13): 731-751. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6586>
- [Bilbao et al., 2021](#) – Bilbao A., Gibbons B.C., Stow S.M., Kyle J.E., Bloodsworth K.J., Payne S.H., Smith R.D., Ibrahim Y.M., Baker E.S., Fjeldsted J.C. A preprocessing tool for enhanced ion mobility–mass spectrometry-based omics workflows // *Journal of proteome research*. 2021. 21(3): 798-807. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00425>
- [Bocklitz et al., 2013](#) – Bocklitz T.W., Crecelius A.C., Matthes C., Tarcea N., von Eggeling F., Schmitt M., Schubert U.S., Popp J. Deeper understanding of biological tissue: quantitative correlation of MALDI-TOF and Raman imaging // *Analytical chemistry*. 2013. 85(22): 10829-10834. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac402175c>
- [Bocklitz et al., 2015](#) – Bocklitz T., Bräutigam K., Urbanek A., Hoffmann F., von Eggeling F., Ernst G., Schmitt M., Schubert U., Guntinas-Lichius O., Popp J. (2015). Novel workflow for combining Raman spectroscopy and MALDI-MSI for tissue based studies // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2015. 407: 7865-7873. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8987-5>
- [Bonham et al., 2014](#) – Bonham C.A., Steevensz A.J., Geng Q., Vacratsis P.O. Investigating redox regulation of protein tyrosine phosphatases using low pH thiol labeling and enrichment strategies coupled to MALDI-TOF mass spectrometry // *Methods*. 2014. 65(2): 190-200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.014>
- [Boyer et al., 2017](#) – Boyer P.H., Boulanger N., Nebbak A., Collin E., Jaulhac B., Almeras L. (2017). Assessment of MALDI-TOF MS biotyping for *Borrelia burgdorferi* sl detection in *Ixodes ricinus*. *PLoS One*. 2017. 12(9): e0185430. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185430>
- [Brilkina et al., 2018](#) – Brilkina A.A., Peskova N.N., Dudenkova V.V., Gorokhova A.A., Sokolova E.A., Balalaeva I.V. Monitoring of hydrogen peroxide production under photodynamic treatment using protein sensor HyPer // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2018. 178: 296-301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.11.020>
- [Burioni et al., 2024](#) – Burioni R., Silvestrini L., D’Orto B., Tetè G., Nagni M., Polizzi E., Gherlone E.F. Could Dental Material Reuse Play a Significant Role in Preservation of Raw Materials, Water, Energy, and Costs? Microbiological Analysis of New versus Reused Healing Abutments: An In Vitro Study. *Bioengineering*. 2024. 11(4): 387. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering11040387>

Butterfield et al., 2014 – Butterfield D.A., Gu L., Domenico F.D., Robinson R.A. (2014). Mass spectrometry and redox proteomics: applications in disease. *Mass spectrometry reviews*. 2014. 33(4): 277-301. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21374>

Bykova, Rampitsch, 2013 – Bykova N.V., Rampitsch C. Modulating protein function through reversible oxidation: redox-mediated processes in plants revealed through proteomics. *Proteomics*. 2013. 13(3-4): 579-596. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201200270>

Bykova et al., 2011 – Bykova N.V., Hoehn B., Rampitsch C., Banks T., Stebbing J.A., Fan T., Knox R. Redox-sensitive proteome and antioxidant strategies in wheat seed dormancy control // *Proteomics*. 2011. 11(5): 865-882. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.200900810>

Byrne, 2024 – Byrne H.J. Spectralomics–Towards a holistic adaptation of label free spectroscopy // *Vibrational Spectroscopy*. 2024. 132: 103671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2024.103671>

Causon et al., 2020 – Causon T.J., Kurulugama R.T., Hann S. Drift-tube ion mobility-mass spectrometry for nontargeted' omics // *Methods in Molecular Biology*. 2020. 2084: 79-94. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0030-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0030-6_4)

Cavalieri, Calvin, 1972 – Cavalieri E., Calvin M. Charge localization in carbonium-ion of methylbenzanthracenes-clue to their mechanism of carcinogenesis // *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 1972. 13(MAR): 125.

Challen, Cramer, 2022 – Challen B., Cramer R. Advances in ionisation techniques for mass spectrometry-based omics research // *Proteomics*. 2022. 22(15-16): 2100394. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.202100394>

Chao, Zongwei, 2021 – Chao Z., Zongwei C. (2021). Mass spectrometry imaging and omics for environmental toxicology research // *Progress in chemistry*. 2021. 33(4): 503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102199>

Chouchane, 1996 – Chouchane S. (1996). Etude des proprietes electrophiles generees en milieu aqueux aere, par des poussieres d'hematite ou de magnetite. Relation probable avec le cancer bronchopulmonaire (Doctoral dissertation, Paris 6). [Electronic recourse]. URL: <https://theses.fr/1992PA066268>

Chudakov et al., 2010 – Chudakov D.M., Matz M.V., Lukyanov S., Lukyanov K.A. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues // *Physiological reviews*. 2010. 90(3): 1103-1163. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2009>

Cornellison et al., 2011 – Cornellison C.D., Dyer J.M., Plowman J.E., Krsinic G.L., Clerens S. (2011). MALDI-MS redox lipidomics applied to human hair: A first look. *International Journal of Trichology*. 2011. 3(1): 25-27. DOI: <https://doi.org/10.4103/0974-7753.82127>

Danes et al., 2021 – Danes J.M., Palma F.R., Bonini M.G. Arsenic and other metals as phenotype driving electrophiles in carcinogenesis // *Seminars in Cancer Biology*. 2021. 76: 287-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.012>

DeLafield et al., 2022 – DeLafield D.G., Lu G., Kaminsky C.J., Li L. High-end ion mobility mass spectrometry: A current review of analytical capacity in omics applications and structural investigations // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2022. 157: 116761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116761>

DeLaney et al., 2018 – DeLaney K., Sauer C.S., Vu N.Q., Li L. Recent advances and new perspectives in capillary electrophoresis-mass spectrometry for single cell “omics” // *Molecules*. 2018. 24(1): 42. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24010042>

Delfosse et al., 2016 – Delfosse K., Wozny M.R., Jaipargas E.A., Barton K.A., Anderson C., Mathur J. Fluorescent protein aided insights on plastids and their extensions: a critical appraisal // *Frontiers in Plant Science*. 2016. 6: 1253. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.01253>

Delisi et al., 2024 – Delisi D., Eskandari N., Gentile S. Membrane potential: A new hallmark of cancer // *Advances in cancer research*. 2024. 164: 93-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2024.04.010>

DePaoli et al., 2020 – DePaoli D., Lemoine É., Ember K., Parent M., Prud'homme M., Cantin L., Petrecca K., Leblond F., Côté D.C. Rise of Raman spectroscopy in neurosurgery: a review // *Journal of biomedical optics*. 2020. 25(5): 050901. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.jbo.25.5.050901>

Dewez et al., 2019 – Dewez F., Martin-Lorenzo M., Herfs M., Baiwir D., Mazzucchelli G., De Pauw E., Heeren R.M., Balluff B. Precise co-registration of mass spectrometry imaging, histology, and laser microdissection-based omics // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2019. 411: 5647-5653. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01983-z>

**Donohoe, 2016** – Donohoe G.C. Expanding the Applications of Ion Mobility Spectrometry and Mass Spectrometry in Integrative Omics Analyses. (PhD Dissertation, West Virginia University). 2016. DOI: <https://doi.org/10.33915/etd.5505>

**Dunnington et al., 2024** – Dunnington E.L., Wong B.S., Fu D. Innovative Approaches for Drug Discovery: Quantifying Drug Distribution and Response with Raman Imaging // *Analytical Chemistry*. 2024. 96(20): 7926-7944. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01413>

**Emerit, 1994** – Emerit I. Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis // *Free Radical Biology and Medicine*. 1994. 16(1): 99-109. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90246-1](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90246-1)

**Fernandez-Garcia, Olmos, 2014** – Fernandez-Garcia N., Olmos E. ROS and NOS imaging using microscopical techniques // *Plant Image Analysis: Fundamentals and Applications*. 2014. 245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1201/b17441-13>

**Fischer et al., 1987** – Fischer S.M., Cameron G.S., Baldwin J.K., Jasheway D.W., Patrick, K.E. Reactive oxygen in the tumor promotion stage of skin carcinogenesis // *Lipids*. 1987. 23(6): 592-597. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02535603>

**Fischer, 1987** – Fischer S. Reactive oxygen in the tumor promotion stage of carcinogenesis // *Journal of the American Oil Chemists Society*. 1987. 64(5): 630.

**Forrest, 2015** – Forrest M.D. Why cancer cells have a more hyperpolarised mitochondrial membrane potential and emergent prospects for therapy // *BioRxiv*. 2015. 025197. DOI: <https://doi.org/10.1101/025197>

**Franceschi et al., 2013** – Franceschi P., Giordan M., Wehrens R. Multiple comparisons in mass-spectrometry-based-omics technologies // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2013. 50: 11-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.011>

**Frey-Wyssling, 1965** – Frey-Wyssling A. Comparative organellography // *Experientia*. 1965. 21(12): 681-687. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02138470>

**Friday et al., 2011** – Friday E., Oliver III R., Welbourne T., Turturro F. Glutaminolysis and glycolysis regulation by troglitazone in breast cancer cells: relationship to mitochondrial membrane potential. *Journal of cellular physiology*. 226(2): 511-519. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.22360>

**Gąbka et al., 2021** – Gąbka M., Dalek P., Przybyło M., Gackowski D., Oliński R., Langner M. The membrane electrical potential and intracellular pH as factors influencing intracellular ascorbate concentration and their role in cancer treatment // *Cells*. 2021. 10(11): 2964. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112964>

**Gayan et al., 2022** – Gayan S., Joshi G., Dey T. Biomarkers of mitochondrial origin: a futuristic cancer diagnostic // *Integrative Biology*. 2022. 14(4): 77-88. DOI: <https://doi.org/10.1093/intbio/zyac008>

**Gekenidis et al., 2014** – Gekenidis M.T., Studer P., Wüthrich S., Brunisholz R., Drissner D. (2014). Beyond the matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) biotyping workflow: in search of microorganism-specific tryptic peptides enabling discrimination of subspecies // *Applied and environmental microbiology*. 2014. 80(14): 4234-4241. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.00740-14>

**Girolamo et al., 2013** – Girolamo F.D., Lante I., Muraca M., Putignani L. The role of mass spectrometry in the “omics” era // *Current organic chemistry*. 2013. 17(23): 2891-2905. DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272817888131118162725>

**Gobert et al., 2021** – Gobert A.P., Boutaud O., Asim M., Zagol-Ikapitte I.A., Delgado A.G., Latour Y.L., Finley J.L., Singh K., Verriere T.G., Allaman M.M., Barry, D.P. Dicarbonyl electrophiles mediate inflammation-induced gastrointestinal carcinogenesis // *Gastroenterology*. 2021. 160(4): 1256-1268. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.006>

**Gogichadze et al., 2014** – Gogichadze G., Gogichadze T., Misabishvili E., Kamkamidze G. (2014). Possible effect of variable membrane potential of a cancer cell on different carcinogenic processes // *Georgian medical news*. 204. 234: 116-120.

**Gokulan et al., 2020** – Gokulan R.C., Paulrasu K., Zaika E., Palrasu M., Boutaud O., Dikalov S., Zaika, A. (2020). SU1171 - NADPH oxidases and reactive oxygen species generates isolg protein adducts in the esophagus: a novel mechanism that triggers esophageal carcinogenesis // *Gastroenterology*. 2020. 158(6): S-531.

**Gradov, 2013** – Gradov O.V. Experimental Setups for Ozonometric Microscopy // *Biomedical Engineering*. 2013. 46(6): 260-264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10527-013-9319-8>

Grigorov, 2012 – Grigorov B. Reactive oxygen species and their relation to carcinogenesis // *Trakia journal of sciences*. 2012. 10(3): 83-92.

Guerreiro et al., 2024 – Guerreiro E.M., Kruglik S.G., Swamy S., Latysheva N., Østerud B., Guigner J.M., Sureau F., Bonneau S., Kuzmin A.N., Prasad P.N., Hansen J.B. Extracellular vesicles from activated platelets possess a phospholipid-rich biomolecular profile and enhance prothrombinase activity // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024. 22(5): 1463-1474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.01.004>

Hadacek, Bachmann, 2015 – Hadacek F., Bachmann G. (2015). Low-molecular-weight metabolite systems chemistry // *Frontiers in environmental science*. 2015. 3: 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fenvs.2015.00012>

Harach et al., 2019 – Harach J.L., Lynch C.J., Montovano G., Olsen S.H., Foley T.D. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase differentiates the cytotoxic mechanisms of cancer-active electrophiles in a yeast model // *The FASEB Journal*. 2019. 33(S1): 652-628. DOI: [http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1\\_supplement.652.8](http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.652.8)

Hong et al., 2021 – Hong J.K., Kim S.B., Lyou E.S., Lee T.K. Microbial phenomics linking the phenotype to function: The potential of Raman spectroscopy // *Journal of Microbiology*. 2021. 59: 249-258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-021-0590-1>

Houdelet, 2015 – Houdelet C., Bocquet M., Bulet P. MALDI Biotyping, an approach for deciphering and assessing the identity of the honeybee pathogen *Nosema*. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2015. 35(3): e8980. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.8980>

Huang, Spiers, 2006 – Huang W.E., Spiers A.J. Consideration of future requirements for Raman microbiology as an exemplar for the ab initio development of informatics frameworks for emergent OMICS technologies // *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2006. 10(2): 238-241. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2006.10.238>

Huang et al., 1994 – Huang X., Zhuang Z., Frenkel K., Klein C. B., Costa M. The role of nickel and nickel-mediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis // *Environmental health perspectives*. 1994. 102(Suppl 3): 281-284. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3281>

Huang et al., 2023 – Huang L., Sun H., Sun L., Shi K., Chen Y., Ren X., Ge Y., Jiang D., Liu X., Knoll W., Zhang Q. (2023). Rapid, label-free histopathological diagnosis of liver cancer based on Raman spectroscopy and deep learning. *Nature Communications*. 2023. 14(1): 48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35696-2>

Jablokov, Gradov, 2016 – Gradov O.V., Jablokov A.G. Novel morphometrics-on-a-chip: CCD- or CMOS-lab-on-a-chip based on discrete converters of different physical and chemical parameters of histological samples into the optical signals with positional sensitivity for morphometry of non-optical patterns // *Journal of Biomedical Technologies*. 2016. 2: 1-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2016.3642>

Jablokow, Gradow, 2015a – Jablokow A.G., Gradow O.V. MS-FRAP or MALDI Imaging Setups With Programmable Laser Sources: a New Way to the Diffusion, Molecular Mobility and Binding Measurements. In: *Progr. 63-rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics* (St. Louis; June 2015), Section: "Imaging MS: Instrumentation" (JASMS Special Issue). 2015. DOI: 10.13140/RG.2.1.4919.1841.

Jablokow, Gradow, 2015b – Jablokow A., Gradow O. Verifying Continuity of Membranous Organelles and Measurements of Exchange Rate Between the Nucleus and Cytoplasm using FLIP-Like MALDI-Based Imaging. In: *Progr. 63-rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics* (St. Louis; June 2015), Section: "Imaging MS: Instrumentation" (JASMS Special Issue). 2015. DOI: 10.13140/RG.2.1.2322.3203

Jablokow et al., 2017 – Jablokow A.G., Skrynnik A.A., Orekhov F.K., Nasirov P.A., Gradov O.V. "MALDI-FLIP-on-a-chip" and "MALDI-FRAP-on-a-flap": Novel Techniques for Soil Microbiology and Environmental Biogeochemistry. I-MALDI Chip Fingerprinting. *Biogeosystem Technique*. 2017. 4: 140-188. DOI: <https://doi.org/10.13187/bgt.2017.2.140>

Jablokow et al., 2018 – Jablokow A.G., Nasirov P.A., Orekhov F.K., Gradov O.V. "MALDI-FLIP-on-a-chip" and "MALDI-FRAP-on-a-flap": Novel Techniques for Soil Microbiology and Environmental Biogeochemistry. II-Polymer Chip Prototyping // *Biogeosystem Technique*. 2018. (5): 3-56. DOI: <https://doi.org/10.13187/bgt.2018.1.3>

**Jaeken, 2017** – Jaeken L. The neglected functions of intrinsically disordered proteins and the origin of life // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2017. 126: 31-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.03.002>

**Janků et al., 2019a** – Janků M., Luhová L., Petřivalský M. On the origin and fate of reactive oxygen species in plant cell compartments. *Antioxidants*. 2019. 8(4): 105. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8040105>

**Janků et al., 2019b** – Janků M., Tichá T., Luhová L., Petřivalský M. Chapter 40: Compartmentalization of reactive Oxygen species and Nitric Oxide production in plant cells // *Reactive oxygen, nitrogen and sulfur species in plants: production, Metabolism, Signaling and Defense Mechanisms*. 2019: 923-945. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119468677.ch40>

**Jian, 2023** – Jian X.U. Ramanome, FlowRACS and RACS-Seq/Culture: functional dissection and mining of microbiomes at single-cell resolution. 2023. [Electronic resource]. URL: [https://www.ramanfestconf.com/2023/Abstracts/2023\\_Xu.pdf](https://www.ramanfestconf.com/2023/Abstracts/2023_Xu.pdf)

**Jones, Sies, 2015** – Jones D.P., Sies H. The redox code // *Antioxidants & redox signaling*. 2015. 23(9): 734-746. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6247>

**Jopkiewicz, 2019** – Jopkiewicz S.P. Significance of reactive oxygen species and oxidative stress in carcinogenesis // *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. 9(6): 241-250. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3243595>

**Klein, Costa, 1991** – Klein C.B., Costa M. The Role of Nickel and Nickel-mediated Reactive Oxygen Species in the Mechanism of Nickel Carcinogenesis // *Environmental Health Perspectives*. 1991. 102: 281. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3281>

**Kosmachevskaya, Topunov, 2021** – Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Nonenzymatic reactions in metabolism: Their role in evolution and adaptation // *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2021. 57: 543-555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1134/S0003683821050100>

**Kovacic, Abadjian, 2018** – Kovacic P., Abadjian M.C.Z. Mechanism of lung carcinogenesis: electron transfer, reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants // *SOJ Microbiol Infect Dis*. 2018. 2: 1-10.

**Kovacic et al., 1986** – Kovacic P., Crawford P.W., Ryan M.D., Nelson V.C. 844—Charge transfer mechanism for carcinogenesis by alkylating and other agents // *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 1986. 15(3): 305-316. DOI: [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(86\)85020-6](https://doi.org/10.1016/0302-4598(86)85020-6)

**Kruk, Aboul-Enein, 2017** – Kruk J., Aboul-Enein H. Reactive oxygen and nitrogen species in carcinogenesis: implications of oxidative stress on the progression and development of several cancer types // *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2017. 17(11): 904-919. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557517666170228115324>

**Kuwahara et al., 2021** – Kuwahara Y., Tomita K., Roudkenar M.H., Roushandeh A.M., Urushihara Y., Igarashi K., Kurimasa A., Sato T. Decreased mitochondrial membrane potential is an indicator of radioresistant cancer cells // *Life Sciences*. 2021. 286: 120051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120051>

**Kuzmin et al., 2017a** – Kuzmin A.N., Pliss A., Prasad P.N. Ramanomics: new omics disciplines using micro Raman spectrometry with biomolecular component analysis for molecular profiling of biological structures // *Biosensors*. 2017. 7(4): 52. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios7040052>

**Kuzmin et al., 2017b** – Kuzmin A.N., Levchenko S.M., Pliss A., Qu J., Prasad P.N. Molecular profiling of single organelles for quantitative analysis of cellular heterogeneity // *Scientific Reports*. 2017. 7(1): 6512. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06936-z>

**Kuzmin et al., 2018** – Kuzmin A.N., Pliss A., Rzhavskii A., Lita A., Larion M. BCABox algorithm expands capabilities of Raman microscope for single organelles assessment // *Biosensors*. 2018. 8(4): 106. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios8040106>

**LaLone et al., 2023** – LaLone V., Aizenshtadt A., Goertz J., Skottvoll F.S., Mota M.B., You J., Zhao X., Berg H.E., Stokowiec J., Yu M., Schwendeman A. (2023). Quantitative chemometric phenotyping of three-dimensional liver organoids by Raman spectral imaging // *Cell Reports Methods*. 2023. 3(4): 100440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100440>

**LaLone et al., 2019a** – LaLone V., Fawaz M.V., Morales-Mercado J., Mourão M.A., Snyder C.S., Kim S.Y., Lieberman A.P., Tuteja A., Mehta G., Standiford T.J., Raghavendran K. Inkjet-printed micro-calibration standards for ultraquantitative Raman spectral cytometry. *Analyst*. 2019. 144(12): 3790-3799. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9an00500e>

- [LaLone et al., 2019b](#) – LaLone V., Mourão M.A., Standiford T.J., Raghavendran K., Shedden K., Stringer K.A., Rosania G.R. An expandable mechanopharmaceutical device (3): A versatile Raman spectral cytometry approach to study the drug cargo capacity of individual macrophages // *Pharmaceutical Research*. 2019. 36(1): 2. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2540-0>
- [Lareau, 2016](#) – Lareau N.M. Development of Ion Mobility and Mass Spectrometry Strategies in Support of Integrated Omics and Systems Biology. Vanderbilt University, 2016.
- [Larion et al., 2018](#) – Larion M., Dowdy T., Ruiz-Rodado V., Meyer M.W., Song H., Zhang W., Davis D., Gilbert M.R., Lita A. Detection of metabolic changes induced via drug treatments in live cancer cells and tissue using Raman imaging microscopy // *Biosensors*. 2018. 9(1): 5. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010005>
- [Lawrence, 2023](#) – Lawrence C.P. Simple machine learning methods work surprisingly well for Ramanomics // *Journal of Raman Spectroscopy*. 2023. 54(8): 887-889. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrs.6555>
- [Lee et al., 2016](#) – Lee D.G., Choi B.K., Kim Y.H., Oh H.S., Park S.H., Bae Y.S., Kwon B.S. The repopulating cancer cells in melanoma are characterized by increased mitochondrial membrane potential // *Cancer letters*. 2016. 382(2): 186-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.027>
- [Lei et al., 2021](#) – Lei L., Zhang J., Decker E.A., Zhang G. Roles of lipid peroxidation-derived electrophiles in pathogenesis of colonic inflammation and colon cancer // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. 9: 665591. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665591>
- [Lemeshko, 2015](#) – Lemeshko V.V. Channeling of mitochondrial energy in cardiac and cancer cells by the metabolically-dependent outer membrane potential // *Biophysical Journal*. 2015. 108(2): 607a.
- [Lennicke et al., 2016](#) – Lennicke C., Rahn J., Heimer N., Lichtenfels R., Wessjohann L.A., Seliger B. Redox proteomics: Methods for the identification and enrichment of redox-modified proteins and their applications // *Proteomics*. 2016. 16(2): 197-213. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201500268>
- [Li et al., 2020](#) – Li X., Yang F., Rubinsky B. A correlation between electric fields that target the cell membrane potential and dividing HeLa cancer cell growth inhibition // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2020. 68(6): 1951-1956. DOI: <https://doi.org/10.1109/tbme.2020.3042650>
- [Lorenz et al., 2020](#) – Lorenz B., Ali N., Bocklitz T., Rösch P., Popp J. Discrimination between pathogenic and non-pathogenic E. coli strains by means of Raman microspectroscopy // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020. 412: 8241-8247. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02957-2>
- [Lu et al., 2020](#) – Lu W., Chen X., Wang L., Li H., Fu Y.V. Combination of an artificial intelligence approach and laser tweezers Raman spectroscopy for microbial identification // *Analytical chemistry*. 2020. 92(9): 6288-6296. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04946>
- [Lu et al., 2023](#) – Lu H., Zhang H., Li L. Chemical tagging mass spectrometry: an approach for single-cell omics // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2023. 415(28): 6901-6913. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04850-0>
- [Luo et al., 2022](#) – Luo Y., Sobhani Z., Zhang Z., Zhang X., Gibson C.T., Naidu R., Fang C. Raman imaging and MALDI-MS towards identification of microplastics generated when using stationary markers // *Journal of Hazardous Materials*. 2022. 424: 127478. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127478>
- [Lyublinskaya, Antunes, 2019](#) – Lyublinskaya O., Antunes F. Measuring intracellular concentration of hydrogen peroxide with the use of genetically encoded H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor HyPer // *Redox biology*. 2019. 24: 101200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101200>
- [MacLeod et al., 2009](#) – MacLeod A.K., McMahon M., Plummer S.M., Higgins L.G., Penning T.M., Igarashi K., Hayes J.D. Characterization of the cancer chemopreventive NRF2-dependent gene battery in human keratinocytes: demonstration that the KEAP1–NRF2 pathway, and not the BACH1–NRF2 pathway, controls cytoprotection against electrophiles as well as redox-cycling compounds // *Carcinogenesis*. 2009. 30(9): 1571-1580. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp176>
- [Mallah et al., 2023](#) – Mallah K., Zibara K., Kerbaj C., Eid A., Khoshman N., Ousseily Z., Kobeissy A., Cardon T., Cizkova D., Kobeissy F., Fournier I. Neurotrauma investigation through spatial omics guided by mass spectrometry imaging: Target identification and clinical applications // *Mass spectrometry reviews*. 2023. 42(1): 189-205. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21719>

[Marino et al., 1994](#) – Marino A.A., Iliev I.G., Schwalke M.A., Gonzalez E., Marler K.C., Flanagan C.A. Association between cell membrane potential and breast cancer // *Tumor Biology*. 1994. 15(2): 82-89. DOI: <https://doi.org/10.1159/000217878>

[Marquez-Quinones, 2007](#) – Marquez-Quinones A. Reactive oxygen species, hepatitis and carcinogenesis initiation: an integrative approach combining transcriptomic and metabonomic profilings (Doctoral dissertation, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse). 2007. [Electronic resource]. URL: <https://theses.fr/2007ISAT0028>

[Medeiros, 2018](#) – Medeiros F.H.C. The role of reactive oxygen species in thyroid radio-carcinogenesis (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE); Universidade federal do Rio de Janeiro). 2018. [Electronic resource]. URL: <https://theses.fr/2018SACLS085>; <https://theses.hal.science/tel-04010752> (NNT : 2018SACLS085).

[Miller, 1998](#) – Miller J.A. The metabolism of xenobiotics to reactive electrophiles in chemical carcinogenesis and mutagenesis: a collaboration with Elizabeth Cavert Miller and our associates // *Drug metabolism reviews*. 1998. 30(4): 645-674. DOI: <https://doi.org/10.3109/03602539808996326>

[Moldogazieva et al., 2018](#) – Moldogazieva N.T., Lutsenko S.V., Terentiev A.A. Reactive oxygen and nitrogen species-induced protein modifications: implication in carcinogenesis and anticancer therapy // *Cancer Research*. 2018. 78(21): 6040-6047. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0980>

[Mosier-Boss, 2017](#) – Mosier-Boss P.A. Review on SERS of Bacteria // *Biosensors*. 2017. 7(4): 51. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios7040051>

[Murray, Van Eyk, 2012](#) – Murray C.I., Van Eyk J.E. Chasing cysteine oxidative modifications: proteomic tools for characterizing cysteine redox status // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012. 5(5): 591. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961425>

[Nie et al., 2016](#) – Nie W., Yan L., Lee Y.H., Guha C., Kurland I.J., Lu H. Advanced mass spectrometry-based multi-omics technologies for exploring the pathogenesis of hepatocellular carcinoma // *Mass Spectrometry Reviews*. 2016. 35(3): 331-349. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21439>

[Nishigori et al., 2004](#) – Nishigori C., Hattori Y., Toyokuni S. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2004. 6(3): 561-570. DOI: <https://doi.org/10.1089/152308604773934314>

[Nnodim, Hauwa, 2020](#) – Nnodim J., Hauwa B. Membrane potential: An emerging and important player in cancer metastasis // *Asclep Med Res Rev*. 2020. 3: 1-2.

[Okada, 2007](#) – Okada F. Beyond foreign-body-induced carcinogenesis: impact of reactive oxygen species derived from inflammatory cells in tumorigenic conversion and tumor progression // *International journal of cancer*. 2007. 121(11) 2364-2372. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.23125>

[Okazaki, 2022](#) – Okazaki Y. Asbestos-induced mesothelial injury and carcinogenesis: Involvement of iron and reactive oxygen species // *Pathology International*. 2022. 72(2): 83-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.13196>

[Oliński, Jurgowiak, 1999](#) – Oliński R., Jurgowiak M. The role of reactive oxygen species in mutagenesis and carcinogenesis processes // *Postepy Biochemii*. 1999. 45(1): 50-58.

[Olsen et al., 2018](#) – Olsen S., Foley T., Montovano G., Lynch C. Use of phenylarsine oxide-affinity chromatography to identify common cellular targets of cancer-active electrophiles // *Free Radical Biology and Medicine*. 2018. 128: S72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.154>

[Orekhov, Gradov, 2022](#) – Orekhov F., Gradov O. Automated Soil Microbiology Using Lensless and LDI MS Imaging with Buried Slides // *Smart Innovation, Systems and Technologies*. 2022. 247: 471-479. DOI: [http://dx.doi.org/10.1007/978-981-16-3844-2\\_43](http://dx.doi.org/10.1007/978-981-16-3844-2_43)

[Orekhov, Gradov, 2023](#) – Orekhov F.K., Gradov O.V. Towards Ultraviolet Microbeam Scanning and Lens-Less UV Microbeam Microscopy with Mirror Galvanometric Scanners: From the History of Research Instrumentation to Engineering of Modern Mechatronic Optical Systems. // *J Sen Net Data Comm*. 2023. 3(1): 117-137.

[Orekhov, Gradov, 2023a](#) – Orekhov F.K., Gradov O.V. Target Chip Based Single-Cell Biotyping and Telemetric Bioluminescence Lensless Microscopy of the Buried Sandwich-Slides as a Novel Way for Measurement, Mapping and Molecular Imaging of Biodegradation / Biofouling of Plastic Surfaces in Real Soils // *Advances in Transdisciplinary Engineering*. 2023. 38: 417-425. DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/ATDE230317>



Orekhov, Gradov, 2023b – Orekhov T.K., Gradov O.V. From desolvation-induced self-organization on the MALDI anchor target chip surfaces to laser-induced self-organization in MALDI techniques: Correlation-spectral analysis and complex wavelet analysis of tesciographic spots on the anchor chips // *Materials Technology Reports*. 2023. 1(1): 124. DOI: <http://dx.doi.org/10.59400/mtr.v1i1.124>

Orekhov et al., 2016 – Orekhov F.K., Jablovkov A.G., Skrynnik A.A. Hybridization of laser-induced spectrofluorescence analysis (LIFS), matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI), fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) and fluorescence loss in photobleaching (FLIP) microtechnics // *Journal of Biomedical Technologies*. 2016. 2: 42-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2016.3702>

Orekhov et al., 2023 – Orekhov F.K., Jablovkov A.G., Gradov O.V. "Novel MALDI MS + FLIP approaches for verifying continuity of membranous structures and measurements of nucleus-cytoplasm exchange" (Poster). At: IMSIS 2023 (October 23-25, Montreal). Program and Abstracts. 2023. DOI: 10.13140/RG.2.2.31971.53287

Pade et al., 2021 – Pade L.R., Stepler K.E., Portero E.P., DeLaney K., Nemes P. Biological mass spectrometry enables spatiotemporal 'omics: From tissues to cells to organelles // *Mass spectrometry reviews*. 2021. 43(1): 106-138. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21824>

Paglia et al., 2022 – Paglia G., Smith A.J., Astarita G. Ion mobility mass spectrometry in the omics era: Challenges and opportunities for metabolomics and lipidomics // *Mass Spectrometry Reviews*. 2022. 41(5): 722-765. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21686>

Panayiotidis, 2008 – Panayiotidis M.I. Reactive oxygen species (ROS) in multistage carcinogenesis // *Cancer letters*. 2008. 266(1): 3-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.027>

Paulech et al., 2013 – Paulech J., Solis N., Edwards A.V., Puckeridge M., White M.Y., Cordwell S.J. Large-scale capture of peptides containing reversibly oxidized cysteines by thiol-disulfide exchange applied to the myocardial redox proteome // *Analytical chemistry*. 2013. 85(7): 3774-3780. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac400166e>

Pena et al., 2022 – Pena I., Pena-Vina E., Rodriguez-Avial I., Picazo J.J., Gómez-González Á., Culebras E. Comparison of performance of MALDI-TOF MS and MLST for biotyping carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence types ST11 and ST101 isolates. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*. 2022. 40(4): 172-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.10.011>

Person et al., 2003 – Person M.D., Monks T.J., Lau S.S. An integrated approach to identifying chemically induced posttranslational modifications using comparative MALDI-MS and targeted HPLC-ESI-MS/MS // *Chemical research in toxicology*. 2003. 16(5): 598-608. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx020109f>

Phulara, Seneviratne, 2024 – Phulara N.R., Seneviratne H.K. Mass spectrometry imaging-based multi-omics approaches to understand drug metabolism and disposition // *Journal of Mass Spectrometry*. 2024. 59(7): e5042. DOI: <https://doi.org/10.1002/jms.5042>

Pliss et al., 2021 – Pliss A., Kuzmin A.N., Lita A., Kumar R., Celiku O., Atilla-Gokcumen G.E., Gokcumen O., Chandra D., Larion M., Prasad P.N. A single-organelle optical omics platform for cell science and biomarker discovery. *Analytical chemistry*. 2021. 93(23): 8281-8290. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01131>

Portugalov et al., 1964 – Portugalov V.V., Krasnov I.B., Ball' T.V. A histochemical determination of the denaturation of the proteins of the nerve cell induced by alcohol // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1964. 55(4): 458-460. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00785679>

Pralea et al., 2020 – Pralea I.E., Moldovan R.C., Țigu A.B., Ionescu C., Iuga C.A. Mass spectrometry-based omics for the characterization of triple-negative breast cancer bio-signature // *Journal of personalized medicine*. 2020. 10(4): 277. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm10040277>

Pranada et al., 2016 – Pranada A.B., Schwarz G., Kostrzewa M. MALDI Biotyping for microorganism identification in clinical microbiology // *Advances in MALDI and laser-induced soft ionization mass spectrometry*. 2016. 197-225. DOI: 10.1007/978-3-319-04819-2\_11

Quanico et al., 2017 – Quanico J., Franck J., Wisztorski M., Salzet M., Fournier I. (2017). Integrated mass spectrometry imaging and omics workflows on the same tissue section using grid-aided, parafilm-assisted microdissection // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2017. 1861(7): 1702-1714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.03.006>

- Quintá et al., 2016 – Quintá H.R., Wilson C., Blidner A.G., González-Billault C., Pasquini L.A., Rabinovich G.A., Pasquini J.M. Ligand-mediated Galectin-1 endocytosis prevents intraneural H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production promoting F-actin dynamics reactivation and axonal re-growth // *Experimental neurology*. 2016. 283: 165-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.009>
- Ralph et al., 2010 – Ralph S.J., Rodríguez-Enríquez S., Neuzil J., Saavedra E., Moreno-Sánchez R. The causes of cancer revisited: “mitochondrial malignancy” and ROS-induced oncogenic transformation—why mitochondria are targets for cancer therapy // *Molecular aspects of medicine*. 2010. 31(2): 145-170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.02.008>
- Rezende et al., 2018 – Rezende F., Brandes R.P., Schröder K. Detection of hydrogen peroxide with fluorescent dyes // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018. 29(6): 585-602. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7401>
- Rhee et al., 2010 – Rhee S.G., Chang T.S., Jeong W., Kang D. Methods for detection and measurement of hydrogen peroxide inside and outside of cells // *Molecules and cells*. 2010. 29: 539-549. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0082-3>
- Ryabchykov et al., 2018 – Ryabchykov O., Popp J., Bocklitz T. Fusion of MALDI spectrometric imaging and Raman spectroscopic data for the analysis of biological samples // *Frontiers in Chemistry*. 2018. 6: 257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00257>
- Sadri et al., 2022 – Sadri H., Aghaei M., Akbari V. Nisin induces apoptosis in cervical cancer cells via reactive oxygen species generation and mitochondrial membrane potential changes // *Biochemistry and Cell Biology*. 2022. 100(2): 136-141. DOI: <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0225>
- Samoylenko et al., 2013 – Samoylenko A., Hossain J.A., Mennerich D., Kellokumpu S., Hiltunen J. K., Kietzmann T. Nutritional countermeasures targeting reactive oxygen species in cancer: from mechanisms to biomarkers and clinical evidence // *Antioxidants & redox signaling*. 2013. 19(17): 2157-2196. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4662>
- Sanders, Edwards, 2020 – Sanders K.L., Edwards J.L. Nano-liquid chromatography-mass spectrometry and recent applications in omics investigations // *Analytical Methods*. 2020. 12(36): 4404-4417. DOI: <https://doi.org/10.1039/DOAY01194K>
- Schmitt et al., 2023 – Schmitt R., Qayum S., Pliss A., Kuzmin A.N., Muthaiah V.P.K., Kaliyappan K., Prasad P.N., Mahajan S.D. Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Brain Microvascular Endothelial Cells Following Blast Traumatic Brain Injury // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2023. 43(7): 3639-3651. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01372-2>
- Schulte-Hermann et al., 2006 – Schulte-Hermann R., Teufelhofer O., Parzefall W., Freiler C., Grasl-Kraupp B., Gerner C. (2006). Reactive oxygen from macrophages and chemical carcinogenesis // *Toxicology Letters*. 2006. (164): S4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.06.012>
- Shen et al., 2021 – Shen Y., Yue J., Xu W., Xu S. (2021). Recent progress of surface-enhanced Raman spectroscopy for subcellular compartment analysis. *Theranostics*. 11(10): 4872. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.56409>
- Shi et al., 1998 – Shi X., Castranova V., Halliwell B., Vallyathan V. Reactive oxygen species and silica-induced carcinogenesis *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews*. 1(3): 181-197. DOI: <https://doi.org/10.1080/10937409809524551>
- Shimura, Ushiyama, 2024 – Shimura T., Ushiyama A. Mitochondrial reactive oxygen species-mediated fibroblast activation has a role in tumor microenvironment formation in radiation carcinogenesis. *Radiation Protection Dosimetry*. 2024. 200(16-18): 1590-1593. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncae027>
- Shkarina et al., 1984 – Shkarina T.N., Zatsepina G.N., Kasatkina V.V., Kozinets G.I., Tarasova I.M. (1984). Electrical charge of the surface of lymphocytes and their capacity for mitotic division in induced carcinogenesis. *Biophysics*. 1984. 29(1): 102-106.
- Siddhanta et al., 2023 – Siddhanta S., Kuzmin A.N., Pliss A., Baev A.S., Khare S.K., Chowdhury P.K., Ganguli A.K., Prasad P.N. (2023). Advances in Raman spectroscopy and imaging for biomedical research. *Advances in Optics and Photonics*. 2023. 15(2): 318-384. DOI: <http://dx.doi.org/10.1364/AOP.479884>
- Skates, 2022 – Skates E. Measurement and manipulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells (Doctoral dissertation, University of Warwick), 2022.
- Skottvoll, 2022 – Skottvoll F.S. Liver organoids, mass spectrometry, and separation science (Dissertation for the degree Philosophiae Doctor). University of Oslo (Department of Chemistry; Faculty of Mathematics and Natural Sciences). DOI: <https://doi.org/10.1002/anse.202100051>

- Smets et al., 2021 – Smets T., De Keyser T., Tousseyn T., Waelkens E., De Moor B.. Correspondence-aware manifold learning for microscopic and spatial omics imaging: a novel data fusion method bringing mass spectrometry imaging to a cellular resolution // *Analytical Chemistry*. 2021. 93(7): 3452-3460. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04759>
- Smith et al., 2014 – Smith M.R., Zhou F., Kumar P.V., Beggs R., Velu S., Landar A., Murphy M. (2014). Metabolic Reprogramming by a Mitochondria-Targeted Electrophile in Breast Cancer Cells // *Free Radical Biology and Medicine*. 2014. (76): S132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.212>
- Smolyarova et al., 2022 – Smolyarova D.D., Podgorny O.V., Bilan D.S., Belousov V.V. (2022). A guide to genetically encoded tools for the study of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *The FEBS journal*. 2022. 289(18): 5382-5395. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.16088>
- Somboro et al., 2014 – Somboro A.M., Essack S.Y., Tiwari D., Shobo A., Bester L.A., Kruger H.G., Govender T. (2014). Evaluation of MALDI Biotyping for Rapid Subspecies Identification of Carbapenemase-Producing Bacteria via Protein Profiling // *Mass Spectrometry Letters*. 2014. 5(4): 110-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.5478/MSL.2014.5.4.110>
- Standeven, Wetterhahn, 1991 – Standeven A.M., Wetterhahn K.E. Is there a role for reactive oxygen species in the mechanism of chromium (VI) carcinogenesis? // *Chemical research in toxicology*. 1991. 4(6): 616-625. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx00024a003>
- Tamura et al., 2013 – Tamura M., Mutoh M., Fujii G., Matsui H. Involvement of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Gastric Carcinogenesis // *J Gastroint Dig Syst*. 2013. 3: 150. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-069X.1000150>
- Tian et al., 2021 – Tian Y., Xu W., Ma K., Cong L., Shen Y., Han X., Liang C., Liang L., Qi G., Jin Y., Xu S. Label-free analysis of cell membrane proteins via evanescent field excited surface-enhanced Raman scattering // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2021. 12(43): 10720-10727. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.1c02966>
- Tokuoka, Morioka, 1957 – Tokuoka S., Morioka H. The membrane potential of the human cancer and related cells (I) // *Gann*. 1957. 48(4): 353-354.
- Valavanidis, 1994 – Valavanidis A. Ultraviolet radiation and skin cancer implication of free radical reactions and reactive oxygen species in skin carcinogenesis // *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (International Edition)*. 1994. 8: 101. DOI: <https://doi.org/10.1042/bss0610047>
- Valavanidis, 2019 – Valavanidis A. Oxidative stress and pulmonary carcinogenesis through mechanisms of reactive oxygen species. How respirable particulate matter, fibrous dusts, and ozone cause pulmonary inflammation and initiate lung carcinogenesis // *Oxidative Stress in Lung Diseases*. 2019. 1: 247-265. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8413-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8413-4_13)
- Vostrikova et al., 2020 – Vostrikova S.M., Grinev A.B., Gogvadze V.G. Reactive oxygen species and antioxidants in carcinogenesis and tumor therapy // *Biochemistry (Moscow)*. 2020. 85: 1254-1266. DOI: <https://doi.org/10.1134/s0006297920100132>
- Wang et al., 2023a – Wang X., Han J., Li Z., Li B., Wan Y., Liu L. (2023). Insight into plant spatial omics: mass spectrometry imaging // *Frontiers in Plant Science*. 2023. 14: 1273010. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1273010>
- Wang et al., 2022 – Wang J., Pursell M.E., DeVor A., Awoyemi O., Valentine S.J., Li P. (2022). Portable mass spectrometry system: instrumentation, applications, and path to 'omics analysis // *Proteomics*. 2022. 22(23-24): 2200112. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.202200112>
- Wang et al., 2023b – Wang Z., Liu B., Lin L., Qiao L. Mass spectrometry for mitochondrial multi-omics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 163: 117063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117063>
- Wang, 2009 – Wang G. NADPH oxidase and reactive oxygen species as signaling molecules in carcinogenesis. *Frontiers of Medicine in China*. 2009. 3: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-009-0018-5>
- Weller et al., 2014 – Weller J., Kizina K.M., Can K., Bao G., Müller M. Response properties of the genetically encoded optical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sensor HyPer // *Free Radical Biology and Medicine*. 2014. 76: 227-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.045>
- Wolyniak et al., 2018 – Wolyniak M.J., Reyna N.S., Plymale R., Pope W.H., Westholm D.E. Mass spectrometry as a tool to enhance “-omics” education // *Journal of Microbiology & Biology Education*. 2018. 19(1): 10-1128. DOI: <https://doi.org/10.1128/jmbe.v19i1.1459>

Wu, Ni, 2015 – Wu Q., Ni X. (2015). ROS-mediated DNA methylation pattern alterations in carcinogenesis. *Current drug targets*. 2015. 16(1): 13-19. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150113121054>

Yang, Brackenbury, 2013 – Yang M., Brackenbury W.J. Membrane potential and cancer progression // *Frontiers in physiology*. 2013. 4: 185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00185>

Yang et al., 2023 – Yang E., Kim J.H., Tressler C.M., Shen X.E., Brown D.R., Johnson C.C., Hahm T.H., Barman I., Glunde K. RaMALDI: enabling simultaneous Raman and MALDI imaging of the same tissue section // *Biosensors and Bioelectronics*. 2023. 239: 115597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115597>

Yang, 2014 – Yang Y. Alternative Approaches to Optical Sensing of the Redox State. In *Natural Biomarkers for Cellular Metabolism*. 2014. Pp. 208-229. CRC Press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1201/b17427-11>

Ye et al., 2011 – Ye X.Q., Wang G.H., Huang G.J., Bian X.W., Qian G.S., Yu S.C.). Heterogeneity of mitochondrial membrane potential: a novel tool to isolate and identify cancer stem cells from a tumor mass? // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2011. 7: 153-160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-010-9122-9>

Zaikin, Borisov, 2021 – Zaikin V.G., Borisov R.S. Mass spectrometry as a crucial analytical basis for omics sciences // *Journal of Analytical Chemistry*. 2021. 76: 1567-1587. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1061934821140094>

Zhang, Qiao, 2024 – Zhang D., Qiao L. Microfluidics coupled mass spectrometry for single cell multi-omics // *Small Methods*. 2024. 8(1): 2301179. DOI: <https://doi.org/10.1002/smt.202301179>

Zhang et al., 2007 – Zhang X., Wei D., Yap Y., Li L., Guo S., Chen F. Mass spectrometry-based “omics” technologies in cancer diagnostics // *Mass spectrometry reviews*. 2007. 26(3): 403-431. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.20132>

Zhang et al., 2019 – Zhang P., Wang L., Fang Y., Zheng D., Lin T., Wang H. Label-free exosomal detection and classification in rapid discriminating different cancer types based on specific Raman phenotypes and multivariate statistical analysis // *Molecules*. 2019. 24(16): 2947. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24162947>

Zhang et al., 2023 – Zhang H., Delafield D.G., Li L. Mass spectrometry imaging: the rise of spatially resolved single-cell omics // *Nature Methods*. 2023. 20(3): 327-330. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01774-6>

Zhao, Cai, 2023 – Zhao C., Cai Z. Mass spectrometry-based omics and imaging technique: a novel tool for molecular toxicology and health impacts // *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 2023. 261(1): 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s44169-023-00032-2>

Zhao et al., 2022 – Zhao C., Dong J., Deng L., Tan Y., Jiang W., Cai Z. Molecular network strategy in multi-omics and mass spectrometry imaging // *Current Opinion in Chemical Biology*. 2022. 70: 102199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102199>

Zhao et al., 2023 – Zhao P., Feng Y., Wu J., Zhu J., Yang J., Ma X., Ouyang Z., Zhang X., Zhang W., Wang W. Efficient sample preparation system for multi-omics analysis via single cell mass spectrometry // *Analytical Chemistry*. 2023. 95(18): 7212-7219. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05728>

Ziech et al., 2011 – Ziech D., Franco R., Pappa A., Panayiotidis M.I. Reactive Oxygen Species (ROS) – Induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2011. 711(1-2): 167-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.02.0150>

Ziech et al., 2012 – Ziech D., Anastopoulos I., Hanafi R., Voulgaridou G.P., Franco R., Georgakilas A.G., Pappa A., Panayiotidis M.I. Pleiotrophic effects of natural products in ROS-induced carcinogenesis: the role of plant-derived natural products in oral cancer chemoprevention // *Cancer Letters*. 2012. 327(1-2): 16-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.02.025>

## References

Andrews et al., 1979 – Andrews, E.J., Todd, P.W., Kukulinsky, N.E. (1979). Surface charge in foreign body carcinogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research*. 13(2): 173-187. DOI: [10.1002/jbm.820130203](https://doi.org/10.1002/jbm.820130203)

**Antonios et al., 2022** – Antonios M.A., Raouf M.M., Ghoniem S.A., Hassan, E.H. (2022). Clinical Impact of Biotyping of *Klebsiella pneumoniae* Isolates From Health Care–Associated Infections Using MALDI-TOF-MS. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 30(4): e1143. DOI: 10.1097/IPC.0000000000001143

**Arthur et al., 2017** – Arthur, K.L., Turner, M.A., Reynolds, J.C., Creaser, C.S. (2017). Increasing peak capacity in nontargeted omics applications by combining full scan field asymmetric waveform ion mobility spectrometry with liquid chromatography–mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 89(6): 3452-3459. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b04315

**Asada et al., 2018** – Asada, M., Hakimi, H., Kawazu, S.I. (2018). The application of the HyPer fluorescent sensor in the real-time detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in *Babesia bovis* merozoites in vitro. *Veterinary parasitology*. 255: 78-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.016>

**Bagatolli et al., 2021** – Bagatolli, L.A., Mangiarotti, A., Stock, R.P. (2021). Cellular metabolism and colloids: Realistically linking physiology and biological physical chemistry. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 162: 79-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.06.002>

**Banerjee et al., 2023** – Banerjee, S., Hatimuria, M., Sarkar, K., Das, J., Pabbathi, A., Sil, P.C. (2023). Recent Contributions of Mass Spectrometry-Based “Omics” in the Studies of Breast Cancer. *Chemical Research in Toxicology*. 37(2): 137-180. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00223>

**Beech, 1989a** – Beech, J.A. (1989). The membrane potential theory of carcinogenesis. *Medical Hypotheses*. 29(2): 101-104. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90069-8)

**Beech, 1989b** – Beech, J.A. (1989). Two stage carcinogenesis by membrane potential changes. *Medical Hypotheses*. 29(3): 217-221. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(89\)90196-5](https://doi.org/10.1016/0306-9877(89)90196-5)

**Beech, 1994** – Beech, J.A. (1994). Carcinogenesis and initiation of cell cycling by charge-induced membrane clusters may be due to mitogen receptors and Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup> antiports. *Medical hypotheses*. 42(6): 385-389. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(94\)90158-9](https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90158-9)

**Begum, Shen, 2023** – Begum, H.M., Shen, K. (2023). Intracellular and microenvironmental regulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells. *WIREs mechanisms of disease*. 15(3): e1595. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1595>

**Belizario et al., 2015** – Belizario, J.E., Sangiuliano, B.A., Perez-Sosa, M., Santos, B.V., Machado-Santelli, G.M. (2015). Advances in the integration of optical and mass spectrometry molecular imaging technologies: from omics data to molecular signature discovery. *Discovery Medicine*. 20(112): 393-401.

**Belousov et al., 2006** – Belousov, V.V., Fradkov, A.F., Lukyanov, K.A., Staroverov, D.B., Shakhbazov, K.S., Tersikh, A.V., Lukyanov, S. (2006). Genetically encoded fluorescent indicator for intracellular hydrogen peroxide. *Nature methods*. 3(4): 281-286. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth866>

**Berrazeg et al., 2013** – Berrazeg, M., Diene, S. M., Drissi, M., Kempf, M., Richet, H., Landraud, L., Rolain, J.M. (2013). Biotyping of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from France and Algeria using MALDI-TOF MS. *PloS one*. 8(4): e61428. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061428>

**Bilan, Belousov, 2016** – Bilan, D.S., Belousov, V.V. (2016). HyPer family probes: state of the art. *Antioxidants & redox signaling*. 24(13): 731-751. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6586>

**Bilbao et al., 2021** – Bilbao, A., Gibbons, B.C., Stow, S.M., Kyle, J.E., Bloodsworth, K.J., Payne, S.H., Smith, R.D., Ibrahim, Y.M., Baker, E.S., Fjeldsted, J.C. (2021). A preprocessing tool for enhanced ion mobility–mass spectrometry-based omics workflows. *Journal of proteome research*. 21(3): 798-807. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00425>

**Bocklitz et al., 2013** – Bocklitz, T.W., Crecelius, A.C., Matthaus, C., Tarcea, N., von Eggeling, F., Schmitt, M., Schubert, U.S., Popp, J. (2013). Deeper understanding of biological tissue: quantitative correlation of MALDI-TOF and Raman imaging. *Analytical chemistry*. 85(22): 10829-10834. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac402175c>

**Bocklitz et al., 2015** – Bocklitz, T., Bräutigam, K., Urbanek, A., Hoffmann, F., von Eggeling, F., Ernst, G., Schmitt, M., Schubert, U., Guntinas-Lichius, O., Popp, J. (2015). Novel workflow for combining Raman spectroscopy and MALDI-MSI for tissue based studies. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 407: 7865-7873. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8987-5>

- Bonham et al., 2014** – Bonham, C.A., Steevensz, A.J., Geng, Q., Vacratsis, P.O. (2014). Investigating redox regulation of protein tyrosine phosphatases using low pH thiol labeling and enrichment strategies coupled to MALDI-TOF mass spectrometry. *Methods*. 65(2): 190-200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.08.014>
- Boyer et al., 2017** – Boyer, P.H., Boulanger, N., Nebbak, A., Collin, E., Jaulhac, B., Almeras, L. (2017). Assessment of MALDI-TOF MS biotyping for *Borrelia burgdorferi* sl detection in *Ixodes ricinus*. *PLoS One*. 12(9): e0185430. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185430>
- Brilkina et al., 2018** – Brilkina, A.A., Peskova, N.N., Dudenkova, V.V., Gorokhova, A.A., Sokolova, E.A., Balalaeva, I.V. (2018). Monitoring of hydrogen peroxide production under photodynamic treatment using protein sensor HyPer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 178: 296-301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.11.020>
- Burioni et al., 2024** – Burioni, R., Silvestrini, L., D'Orto, B., Tetè, G., Nagni, M., Polizzi, E., Gherlone, E.F. (2024). Could Dental Material Reuse Play a Significant Role in Preservation of Raw Materials, Water, Energy, and Costs? Microbiological Analysis of New versus Reused Healing Abutments: An In Vitro Study. *Bioengineering*. 11(4): 387. DOI: <https://doi.org/10.3390/bioengineering11040387>
- Butterfield et al., 2014** – Butterfield, D.A., Gu, L., Domenico, F.D., Robinson, R.A. (2014). Mass spectrometry and redox proteomics: applications in disease. *Mass spectrometry reviews*. 33(4): 277-301. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21374>
- Bykova, Rampitsch, 2013** – Bykova, N.V., Rampitsch, C. (2013). Modulating protein function through reversible oxidation: redox-mediated processes in plants revealed through proteomics. *Proteomics*. 13(3-4): 579-596. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201200270>
- Bykova et al., 2011** – Bykova, N.V., Hoehn, B., Rampitsch, C., Banks, T., Stebbing, J.A., Fan, T., Knox, R. (2011). Redox-sensitive proteome and antioxidant strategies in wheat seed dormancy control. *Proteomics*. 11(5): 865-882. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.200900810>
- Byrne, 2024** – Byrne, H.J. (2024). Spectralomics—Towards a holistic adaptation of label free spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 132: 103671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2024.103671>
- Causon et al., 2020** – Causon, T.J., Kurulugama, R.T., Hann, S. (2020). Drift-tube ion mobility-mass spectrometry for nontargeted' omics. *Methods in Molecular Biology*. 2084: 79-94. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0030-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0030-6_4)
- Cavalieri, Calvin, 1972** – Cavalieri, E., Calvin, M. (1972). Charge localization in carbonium-ion of methylbenzanthracenes-clue to their mechanism of carcinogenesis. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*. 13(MAR): 125.
- Challen, Cramer, 2022** – Challen, B., Cramer, R. (2022). Advances in ionisation techniques for mass spectrometry-based omics research. *Proteomics*. 22(15-16): 2100394. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.202100394>
- Chao, Zongwei, 2021** – Chao, Z., Zongwei, C. (2021). Mass spectrometry imaging and omics for environmental toxicology research. *Progress in chemistry*. 33(4): 503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102199>
- Chouchane, 1996** – Chouchane, S. (1996). Etude des proprietes electrophiles generees en milieu aqueux aere, par des poussieres d'hematite ou de magnetite. Relation probable avec le cancer bronchopulmonaire (Doctoral dissertation, Paris 6). [Electronic resource]. URL: <https://theses.fr/1992PA066268>
- Chudakov et al., 2010** – Chudakov, D.M., Matz, M.V., Lukyanov, S., Lukyanov, K.A. (2010). Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiological reviews*. 90(3): 1103-1163. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2009>
- Cornellison et al., 2011** – Cornellison, C.D., Dyer, J.M., Plowman, J.E., Krsinic, G.L., Clerens, S. (2011). MALDI-MS redox lipidomics applied to human hair: A first look. *International Journal of Trichology*. 3(1): 25-27. DOI: <https://doi.org/10.4103/0974-7753.82127>
- Danes et al., 2021** – Danes, J.M., Palma, F.R., Bonini, M.G. (2021). Arsenic and other metals as phenotype driving electrophiles in carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 76: 287-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.09.012>
- Delafield et al., 2022** – Delafield, D.G., Lu, G., Kaminsky, C.J., Li, L. (2022). High-end ion mobility mass spectrometry: A current review of analytical capacity in omics applications and structural

investigations. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 157: 116761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116761>

DeLaney et al., 2018 – DeLaney, K., Sauer, C.S., Vu, N.Q., Li, L. (2018). Recent advances and new perspectives in capillary electrophoresis-mass spectrometry for single cell “omics”. *Molecules*. 24(1): 42. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24010042>

Delfosse et al., 2016 – Delfosse, K., Wozny, M.R., Jaipargas, E.A., Barton, K.A., Anderson, C., Mathur, J. (2016). Fluorescent protein aided insights on plastids and their extensions: a critical appraisal. *Frontiers in Plant Science*. 6: 1253. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.01253>

Delisi et al., 2024 – Delisi, D., Eskandari, N., Gentile, S. (2024). Membrane potential: A new hallmark of cancer. *Advances in cancer research*. 164: 93-110. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2024.04.010>

DePaoli et al., 2020 – DePaoli, D., Lemoine, É., Ember, K., Parent, M., Prud'homme, M., Cantin, L., Petrecca, K., Leblond, F., Côté, D.C. (2020). Rise of Raman spectroscopy in neurosurgery: a review. *Journal of biomedical optics*. 25(5): 050901. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.jbo.25.5.050901>

Dewez et al., 2019 – Dewez, F., Martin-Lorenzo, M., Herfs, M., Baiwir, D., Mazzucchelli, G., De Pauw, E., Heeren, R.M., Balluff, B. (2019). Precise co-registration of mass spectrometry imaging, histology, and laser microdissection-based omics. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 411: 5647-5653. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01983-z>

Donohoe, 2016 – Donohoe, G.C. (2016). Expanding the Applications of Ion Mobility Spectrometry and Mass Spectrometry in Integrative Omics Analyses. PhD Dissertation, West Virginia University. DOI: <https://doi.org/10.33915/etd.5505>

Dunnington et al., 2024 – Dunnington, E.L., Wong, B.S., Fu, D. (2024). Innovative Approaches for Drug Discovery: Quantifying Drug Distribution and Response with Raman Imaging. *Analytical Chemistry*. 96(20): 7926–7944. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01413>

Emerit, 1994 – Emerit, I. (1994). Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 16(1): 99-109. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90246-1](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90246-1)

Fernandez-Garcia, Olmos, 2014 – Fernandez-Garcia, N., Olmos, E. (2014). ROS and NOS imaging using microscopical techniques. *Plant Image Analysis: Fundamentals and Applications*. 245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1201/b17441-13>

Fischer et al. 1987 – Fischer, S.M., Cameron, G.S., Baldwin, J.K., Jasheway, D.W., Patrick, K.E. (1988). Reactive oxygen in the tumor promotion stage of skin carcinogenesis. *Lipids*. 23(6): 592-597. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02535603>

Fischer, 1987 – Fischer, S. (1987). Reactive oxygen in the tumor promotion stage of carcinogenesis. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 64(5): 630.

Forrest, 2015 – Forrest, M.D. (2015). Why cancer cells have a more hyperpolarised mitochondrial membrane potential and emergent prospects for therapy. *BioRxiv*. 025197. DOI: <https://doi.org/10.1101/025197>

Franceschi et al., 2013 – Franceschi, P., Giordan, M., Wehrens, R. (2013). Multiple comparisons in mass-spectrometry-based-omics technologies. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 50: 11-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.011>

Frey-Wyssling, 1965 – Frey-Wyssling, A. (1965). Comparative organellography. *Experientia*. 21(12): 681-687. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02138470>

Friday et al., 2011 – Friday, E., Oliver III, R., Welbourne, T., Turturro, F. (2011). Glutaminolysis and glycolysis regulation by troglitazone in breast cancer cells: relationship to mitochondrial membrane potential. *Journal of cellular physiology*. 226(2): 511-519. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.22360>

Gąbka et al., 2021 – Gąbka, M., Dalek, P., Przybyło, M., Gackowski, D., Oliński, R., Langner, M. (2021). The membrane electrical potential and intracellular pH as factors influencing intracellular ascorbate concentration and their role in cancer treatment. *Cells*. 10(11): 2964. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112964>

Gayan et al., 2022 – Gayan, S., Joshi, G., Dey, T. (2022). Biomarkers of mitochondrial origin: a futuristic cancer diagnostic. *Integrative Biology*. 14(4): 77-88. DOI: <https://doi.org/10.1093/intbio/zyac008>

Gekenidis et al., 2014 – Gekenidis, M.T., Studer, P., Wüthrich, S., Brunisholz, R., Drissner, D. (2014). Beyond the matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) biotyping workflow: in search

of microorganism-specific tryptic peptides enabling discrimination of subspecies. *Applied and environmental microbiology*. 80(14): 4234-4241. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.00740-14>

**Girolamo et al., 2013** – Girolamo, F.D., Lante, I., Muraca, M., Putignani, L. (2013). The role of mass spectrometry in the “omics” era. *Current organic chemistry*. 17(23): 2891-2905. DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272817888131118162725>

**Gobert et al., 2021** – Gobert, A.P., Boutaud, O., Asim, M., Zagol-Ikapitte, I.A., Delgado, A.G., Latour, Y.L., Finley, J.L., Singh, K., Verriere, T.G., Allaman, M.M., Barry, D.P. (2021). Dicarbonyl electrophiles mediate inflammation-induced gastrointestinal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 160(4): 1256-1268. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.006>

**Gogichadze et al., 2014** – Gogichadze, G., Gogichadze, T., Misabishvili, E., Kamkamidze, G. (2014). Possible effect of variable membrane potential of a cancer cell on different carcinogenic processes. *Georgian medical news*. (234): 116-120.

**Gokulan et al., 2020** – Gokulan, R.C., Paulrasu, K., Zaika, E., Palrasu, M., Boutaud, O., Dikalov, S., Zaika, A. (2020). SU1171 - NADPH oxidases and reactive oxygen species generates isolg protein adducts in the esophagus: a novel mechanism that triggers esophageal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 158(6): S-531.

**Gradov, 2012** – Gradov, O.V. (2012). Eksperimental'nye ustanovki dlya ozonometricheskoi mikroskopii [Experimental setups for ozonometric microscopy]. *Meditinskaya tekhnika*. (6): 42-47. [in Russian]

**Gradov, 2013** – Gradov, O.V. (2013). Experimental Setups for Ozonometric Microscopy. *Biomedical Engineering*. 46(6): 260-264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10527-013-9319-8>

**Grigorov, 2012** – Grigorov, B. (2012). Reactive oxygen species and their relation to carcinogenesis. *Trakia journal of sciences*. 10(3): 83-92.

**Guerreiro et al., 2024** – Guerreiro, E.M., Kruglik, S.G., Swamy, S., Latysheva, N., Østerud, B., Guigner, J.M., Sureau, F., Bonneau, S., Kuzmin, A.N., Prasad, P.N., Hansen, J.B. (2024). Extracellular vesicles from activated platelets possess a phospholipid-rich biomolecular profile and enhance prothrombinase activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 22(5): 1463-1474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.01.004>

**Hadacek, Bachmann, 2015** – Hadacek, F., Bachmann, G. (2015). Low-molecular-weight metabolite systems chemistry. *Frontiers in environmental science*. 3: 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fenvs.2015.00012>

**Harach et al., 2019** – Harach, J.L., Lynch, C.J., Montovano, G., Olsen, S.H., Foley, T.D. (2019). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase differentiates the cytotoxic mechanisms of cancer-active electrophiles in a yeast model. *The FASEB Journal*. 33(S1): 652-628. DOI: [http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1\\_supplement.652.8](http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.652.8)

**Hong et al., 2021** – Hong, J.K., Kim, S.B., Lyou, E.S., Lee, T.K. (2021). Microbial phenomics linking the phenotype to function: The potential of Raman spectroscopy. *Journal of Microbiology*. 59: 249-258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-021-0590-1>

**Houdelet, 2015** – Houdelet, C., Bocquet, M., Bulet, P. (2020). MALDI Biotyping, an approach for deciphering and assessing the identity of the honeybee pathogen *Nosema*. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 35(3): e8980. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.8980>

**Huang, Spiers, 2006** – Huang, W.E., Spiers, A.J. (2006). Consideration of future requirements for Raman microbiology as an exemplar for the ab initio development of informatics frameworks for emergent OMICS technologies. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 10(2): 238-241. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2006.10.238>

**Huang et al., 1994** – Huang, X., Zhuang, Z., Frenkel, K., Klein, C. B., Costa, M. (1994). The role of nickel and nickel-mediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis. *Environmental health perspectives*. 102(Suppl 3): 281-284. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3281>

**Huang et al., 2023** – Huang, L., Sun, H., Sun, L., Shi, K., Chen, Y., Ren, X., Ge, Y., Jiang, D., Liu, X., Knoll, W., Zhang, Q. (2023). Rapid, label-free histopathological diagnosis of liver cancer based on Raman spectroscopy and deep learning. *Nature Communications*. 14(1): 48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35696-2>

**Jablokov, Gradov, 2016** – Gradov, O.V., Jablokov, A.G. (2016). Novel morphometrics-on-a-chip: CCD- or CMOS-lab-on-a-chip based on discrete converters of different physical and chemical parameters of histological samples into the optical signals with positional sensitivity for



morphometry of non-optical patterns. *Journal of Biomedical Technologies*. (2): 1-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2016.3642>

[Jablokow, Gradov, 2015a](#) – *Jablokow, A.G., Gradov, O.V.* (2015). MS-FRAP or MALDI Imaging Setups With Programmable Laser Sources: a New Way to the Diffusion, Molecular Mobility and Binding Measurements. In: *Progr. 63-rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics* (St. Louis; June 2015), Section: "Imaging MS: Instrumentation" (JASMS Special Issue). DOI: [10.13140/RG.2.1.4919.1841](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4919.1841)

[Jablokow, Gradov, 2015b](#) – *Jablokow, A., Gradov, O.* (2015). Verifying Continuity of Membranous Organelles and Measurements of Exchange Rate Between the Nucleus and Cytoplasm using FLIP-Like MALDI-Based Imaging. In: *Progr. 63-rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics* (St. Louis; June 2015), Section: "Imaging MS: Instrumentation" (JASMS Special Issue). DOI: [10.13140/RG.2.1.2322.3203](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2322.3203)

[Jablokow et al., 2017](#) – *Jablokow, A.G., Skrynnik, A.A., Orekhov, F.K., Nasirov, P.A., Gradov, O.V.* (2017). "MALDI-FLIP-on-a-chip" and "MALDI-FRAP-on-a-flap": Novel Techniques for Soil Microbiology and Environmental Biogeochemistry. I-MALDI Chip Fingerprinting. *Biogeosystem Technique*. (4): 140-188. DOI: <https://doi.org/10.13187/bgt.2017.2.140>

[Jablokow et al., 2018](#) – *Jablokow, A.G., Nasirov, P.A., Orekhov, F.K., Gradov, O.V.* (2018). "MALDI-FLIP-on-a-chip" and "MALDI-FRAP-on-a-flap": Novel Techniques for Soil Microbiology and Environmental Biogeochemistry. II-Polymer Chip Prototyping. *Biogeosystem Technique*. (5): 3-56. DOI: <https://doi.org/10.13187/bgt.2018.1.3>

[Jaeken, 2017](#) – *Jaeken, L.* (2017). The neglected functions of intrinsically disordered proteins and the origin of life. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 126: 31-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.03.002>

[Janků et al., 2019a](#) – *Janků, M., Luhová, L., Petřivalský, M.* (2019). On the origin and fate of reactive oxygen species in plant cell compartments. *Antioxidants*. 8(4): 105. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8040105>

[Janků et al., 2019b](#) – *Janků, M., Tichá, T., Luhová, L., Petřivalský, M.* (2019). Chapter 40: Compartmentalization of reactive Oxygen species and Nitric Oxide production in plant cells. *Reactive oxygen, nitrogen and sulfur species in plants: production, Metabolism, Signaling and Defense Mechanisms*, 923-945. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119468677.ch40>

[Jian, 2023](#) – *Jian, X.U.* (2023). Ramanome, FlowRACS and RACS-Seq/Culture: functional dissection and mining of microbiomes at single-cell resolution. [Electronic resource]. URL: [https://www.ramanfestconf.com/2023/Abstracts/2023\\_Xu.pdf](https://www.ramanfestconf.com/2023/Abstracts/2023_Xu.pdf)

[Jones, Sies, 2015](#) – *Jones, D.P., Sies, H.* (2015). The redox code. *Antioxidants & redox signaling*. 23(9): 734-746. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6247>

[Jopkiewicz, 2019](#) – *Jopkiewicz, S.P.* (2019). Significance of reactive oxygen species and oxidative stress in carcinogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 9(6): 241-250. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3243595>

[Klein, Costa, 1991](#) – *Klein, C.B., Costa, M.* (1991). The Role of Nickel and Nickel-mediated Reactive Oxygen Species in the Mechanism of Nickel Carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 102: 281. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3281>

[Kosmachevskaya, Topunov, 2021](#) – *Kosmachevskaya, O.V., Topunov, A.F.* (2021). Nonenzymatic reactions in metabolism: Their role in evolution and adaptation. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 57: 543-555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1134/S0003683821050100>

[Kovacic, Abadjian, 2018](#) – *Kovacic, P., Abadjian, M.C.Z.* (2018). Mechanism of lung carcinogenesis: electron transfer, reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants. *SOJ Microbiol Infect Dis*. 2: 1-10.

[Kovacic et al., 1986](#) – *Kovacic, P., Crawford, P.W., Ryan, M.D., Nelson, V.C.* (1986). 844—Charge transfer mechanism for carcinogenesis by alkylating and other agents. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 15(3): 305-316. DOI: [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(86\)85020-6](https://doi.org/10.1016/0302-4598(86)85020-6)

[Kruk, Aboul-Enein, 2017](#) – *Kruk, J., Aboul-Enein, H.* (2017). Reactive oxygen and nitrogen species in carcinogenesis: implications of oxidative stress on the progression and development of several cancer types. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 17(11): 904-919. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557517666170228115324>

[Kuwahara et al., 2021](#) – *Kuwahara, Y., Tomita, K., Roudkenar, M.H., Roushandeh, A.M., Urushihara, Y., Igarashi, K., Kurimasa, A., Sato, T.* (2021). Decreased mitochondrial membrane

potential is an indicator of radioresistant cancer cells. *Life Sciences*. 286: 120051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120051>

[Kuzmin et al., 2017a](#) – Kuzmin, A. N., Pliss, A., Prasad, P.N. (2017). Ramanomics: new omics disciplines using micro Raman spectrometry with biomolecular component analysis for molecular profiling of biological structures. *Biosensors*. 7(4): 52. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios7040052>

[Kuzmin et al., 2017b](#) – Kuzmin, A.N., Levchenko, S.M., Pliss, A., Qu, J., Prasad, P.N. (2017). Molecular profiling of single organelles for quantitative analysis of cellular heterogeneity. *Scientific Reports*. 7(1): 6512. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06936-z>

[Kuzmin et al., 2018](#) – Kuzmin, A.N., Pliss, A., Rzhetskii, A., Lita, A., Larion, M. (2018). BCABox algorithm expands capabilities of Raman microscope for single organelles assessment. *Biosensors*. 8(4): 106. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios8040106>

[LaLone et al., 2023](#) – LaLone, V., Aizenshtadt, A., Goertz, J., Skottvoll, F.S., Mota, M.B., You, J., Zhao, X., Berg, H.E., Stokowiec, J., Yu, M., Schwendeman, A. (2023). Quantitative chemometric phenotyping of three-dimensional liver organoids by Raman spectral imaging. *Cell Reports Methods*. 3(4): 100440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100440>

[LaLone et al., 2019a](#) – LaLone, V., Fawaz, M.V., Morales-Mercado, J., Mourão, M.A., Snyder, C.S., Kim, S.Y., Lieberman, A.P., Tuteja, A., Mehta, G., Standiford, T.J., Raghavendran, K. (2019). Inkjet-printed micro-calibration standards for ultraquantitative Raman spectral cytometry. *Analyst*. 144(12): 3790-3799. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9an00500e>

[LaLone et al., 2019b](#) – LaLone, V., Mourão, M.A., Standiford, T.J., Raghavendran, K., Shedden, K., Stringer, K.A., Rosania, G.R. (2019). An expandable mechanopharmaceutical device (3): A versatile Raman spectral cytometry approach to study the drug cargo capacity of individual macrophages. *Pharmaceutical Research*. 36(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2540-0>

[Lareau, 2016](#) – Lareau, N.M. (2016). Development of Ion Mobility and Mass Spectrometry Strategies in Support of Integrated Omics and Systems Biology. Vanderbilt University.

[Larion et al., 2018](#) – Larion, M., Dowdy, T., Ruiz-Rodado, V., Meyer, M.W., Song, H., Zhang, W., Davis, D., Gilbert, M.R., Lita, A. (2018). Detection of metabolic changes induced via drug treatments in live cancer cells and tissue using Raman imaging microscopy. *Biosensors*. 9(1): 5. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010005>

[Lawrence, 2023](#) – Lawrence, C.P. (2023). Simple machine learning methods work surprisingly well for Ramanomics. *Journal of Raman Spectroscopy*. 54(8): 887-889. DOI: <https://doi.org/10.1002/jrs.6555>

[Lee et al., 2016](#) – Lee, D.G., Choi, B.K., Kim, Y.H., Oh, H.S., Park, S.H., Bae, Y.S., Kwon, B.S. (2016). The repopulating cancer cells in melanoma are characterized by increased mitochondrial membrane potential. *Cancer letters*. 382(2): 186-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.027>

[Lei et al., 2021](#) – Lei, L., Zhang, J., Decker, E.A., Zhang, G. (2021). Roles of lipid peroxidation-derived electrophiles in pathogenesis of colonic inflammation and colon cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 9: 665591. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665591>

[Lemeshko, 2015](#) – Lemeshko, V.V. (2015). Channeling of mitochondrial energy in cardiac and cancer cells by the metabolically-dependent outer membrane potential. *Biophysical Journal*. 108(2): 607a.

[Lennicke et al., 2016](#) – Lennicke, C., Rahn, J., Heimer, N., Lichtenfels, R., Wessjohann, L.A., Seliger, B. (2016). Redox proteomics: Methods for the identification and enrichment of redox-modified proteins and their applications. *Proteomics*. 16(2): 197-213. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201500268>

[Li et al., 2020](#) – Li, X., Yang, F., Rubinsky, B. (2020). A correlation between electric fields that target the cell membrane potential and dividing HeLa cancer cell growth inhibition. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 68(6): 1951-1956. DOI: <https://doi.org/10.1109/tbme.2020.3042650>

[Lorenz et al., 2020](#) – Lorenz, B., Ali, N., Bocklitz, T., Rösch, P., Popp, J. (2020). Discrimination between pathogenic and non-pathogenic E. coli strains by means of Raman microspectroscopy. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 412: 8241-8247. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02957-2>

[Lu et al., 2020](#) – Lu, W., Chen, X., Wang, L., Li, H., Fu, Y.V. (2020). Combination of an artificial intelligence approach and laser tweezers Raman spectroscopy for microbial identification. *Analytical chemistry*. 92(9): 6288-6296. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04946>

Lu et al., 2023 – Lu, H., Zhang, H., Li, L. (2023). Chemical tagging mass spectrometry: an approach for single-cell omics. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 415(28): 6901-6913. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04850-0>

Luo et al., 2022 – Luo, Y., Sobhani, Z., Zhang, Z., Zhang, X., Gibson, C.T., Naidu, R., Fang, C. (2022). Raman imaging and MALDI-MS towards identification of microplastics generated when using stationery markers. *Journal of Hazardous Materials*. 424: 127478. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127478>

Lyublinskaya, Antunes, 2019 – Lyublinskaya, O., Antunes, F. (2019). Measuring intracellular concentration of hydrogen peroxide with the use of genetically encoded H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> biosensor HyPer. *Redox biology*. 24: 101200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101200>

MacLeod et al., 2009 – MacLeod, A.K., McMahon M., Plummer, S.M., Higgins, L.G., Penning, T.M., Igarashi, K., Hayes, J.D. (2009). Characterization of the cancer chemopreventive NRF2-dependent gene battery in human keratinocytes: demonstration that the KEAP1–NRF2 pathway, and not the BACH1–NRF2 pathway, controls cytoprotection against electrophiles as well as redox-cycling compounds. *Carcinogenesis*. 30(9): 1571-1580. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp176>

Mallah et al., 2023 – Mallah, K., Zibara, K., Kerbaj, C., Eid, A., Khoshman, N., Ousseily, Z., Kobeissy, A., Cardon, T., Cizkova, D., Kobeissy, F., Fournier, I. (2023). Neurotrauma investigation through spatial omics guided by mass spectrometry imaging: Target identification and clinical applications. *Mass spectrometry reviews*. 42(1): 189-205. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21719>

Marino et al., 1994 – Marino, A.A., Iliiev, I.G., Schwalke, M.A., Gonzalez, E., Marler, K.C., Flanagan, C.A. (1994). Association between cell membrane potential and breast cancer. *Tumor Biology*. 15(2): 82-89. DOI: <https://doi.org/10.1159/000217878>

Marquez-Quinones, 2007 – Marquez-Quinones, A. (2007). *Reactive oxygen species, hepatitis and carcinogenesis initiation: an integrative approach combining transcriptomic and metabolomic profilings* (Doctoral dissertation, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse). [Electronic resource]. URL: <https://theses.fr/2007ISAT0028>

Medeiros, 2018 – Medeiros, F.H.C. (2018). The role of reactive oxygen species in thyroid radio-carcinogenesis (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE); Universidade federal do Rio de Janeiro). <https://theses.fr/2018SACLS085>. [Electronic resource]. URL: <https://theses.hal.science/tel-04010752> NNT : 2018SACLS085

Miller, 1998 – Miller, J.A. (1998). The metabolism of xenobiotics to reactive electrophiles in chemical carcinogenesis and mutagenesis: a collaboration with Elizabeth Cavert Miller and our associates. *Drug metabolism reviews*. 30(4): 645-674. DOI: <https://doi.org/10.3109/03602539808996326>

Moldogazieva et al., 2018 – Moldogazieva, N.T., Lutsenko, S.V., Terentiev, A.A. (2018). Reactive oxygen and nitrogen species-induced protein modifications: implication in carcinogenesis and anticancer therapy. *Cancer Research*. 78(21): 6040-6047. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0980>

Mosier-Boss, 2017 – Mosier-Boss, P.A. (2017). Review on SERS of Bacteria. *Biosensors*. 7(4): 51. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios7040051>

Murray, Van Eyk, 2012 – Murray, C.I., Van Eyk, J.E. (2012). Chasing cysteine oxidative modifications: proteomic tools for characterizing cysteine redox status. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 5(5): 591. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961425>

Nie et al., 2016 – Nie, W., Yan, L., Lee, Y.H., Guha, C., Kurland, I.J., Lu, H. (2016). Advanced mass spectrometry-based multi-omics technologies for exploring the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Mass Spectrometry Reviews*. 35(3): 331-349. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21439>

Nishigori et al., 2004 – Nishigori, C., Hattori, Y., Toyokuni, S. (2004). Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis. *Antioxidants and Redox Signaling*. 6(3): 561-570. DOI: <https://doi.org/10.1089/152308604773934314>

Nnodim, Hauwa, 2020 – Nnodim, J., Hauwa, B. (2020). Membrane potential: An emerging and important player in cancer metastasis. *Asclep Med Res Rev*. 3: 1-2.

Okada, 2007 – Okada, F. (2007). Beyond foreign-body-induced carcinogenesis: impact of reactive oxygen species derived from inflammatory cells in tumorigenic conversion and tumor progression. *International journal of cancer*. 121(11): 2364-2372. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.23125>

Okazaki, 2022 – Okazaki, Y. (2022). Asbestos-induced mesothelial injury and carcinogenesis: Involvement of iron and reactive oxygen species. *Pathology International*. 72(2): 83-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.13196>

Oliński, Jurgowiak, 1999 – Oliński, R., Jurgowiak, M. (1999). The role of reactive oxygen species in mutagenesis and carcinogenesis processes. *Postepy Biochemii*. 45(1): 50-58.

Olsen et al., 2018 – Olsen, S., Foley, T., Montovano, G., Lynch, C. (2018). Use of phenylarsine oxide-affinity chromatography to identify common cellular targets of cancer-active electrophiles. *Free Radical Biology and Medicine*. 128: S72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.154>

Orekhov, Gradov, 2022 – Orekhov F., Gradov O. (2022). Automated Soil Microbiology Using Lensless and LDI MS Imaging with Buried Slides. *Smart Innovation, Systems and Technologies*. 247: 471-479. DOI: [http://dx.doi.org/10.1007/978-981-16-3844-2\\_43](http://dx.doi.org/10.1007/978-981-16-3844-2_43)

Orekhov, Gradov, 2023 – Orekhov, F.K. Gradov, O.V. (2023). Towards Ultraviolet Microbeam Scanning and Lens-Less UV Microbeam Microscopy with Mirror Galvanometric Scanners: From the History of Research Instrumentation to Engineering of Modern Mechatronic Optical Systems. *J Sen Net Data Comm*. 3(1): 117-137.

Orekhov, Gradov, 2023a – Orekhov, F.K., Gradov, O.V. (2023). Target Chip Based Single-Cell Biotyping and Telemetric Bioluminescence Lensless Microscopy of the Buried Sandwich-Slides as a Novel Way for Measurement, Mapping and Molecular Imaging of Biodegradation / Biofouling of Plastic Surfaces in Real Soils. *Advances in Transdisciplinary Engineering*. 38: 417-425. DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/ATDE230317>

Orekhov, Gradov, 2023b – Orekhov, T.K., Gradov, O.V. (2023). From desolvation-induced self-organization on the MALDI anchor target chip surfaces to laser-induced self-organization in MALDI techniques: Correlation-spectral analysis and complex wavelet analysis of tesaographic spots on the anchor chips. *Materials Technology Reports*. 1(1): 124. DOI: <http://dx.doi.org/10.59400/mtr.vii1.124>

Orekhov et al., 2016 – Orekhov, F.K., Jablokov, A.G., Skrynnik, A.A. (2016). Hybridization of laser-induced spectrofluorescence analysis (LIFS), matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI), fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) and fluorescence loss in photobleaching (FLIP) microtechnics. *Journal of Biomedical Technologies*. (2): 42-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.15393/j6.art.2016.3702>

Orekhov et al., 2023 – Orekhov, F.K., Jablow, A.G., Gradov, O.V. (2015). "Novel MALDI MS + FLIP approaches for verifying continuity of membranous structures and measurements of nucleus-cytoplasm exchange" (Poster). At: IMSIS 2023 (October 23-25, Montreal). Program and Abstracts. DOI: 10.13140/RG.2.2.31971.53287

Pade et al., 2021 – Pade, L.R., Stepler, K.E., Portero, E.P., DeLaney, K., Nemes, P. (2024). Biological mass spectrometry enables spatiotemporal 'omics: From tissues to cells to organelles. *Mass spectrometry reviews*. 43(1): 106-138. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21824>

Paglia et al., 2022 – Paglia, G., Smith, A.J., Astarita, G. (2022). Ion mobility mass spectrometry in the omics era: Challenges and opportunities for metabolomics and lipidomics. *Mass Spectrometry Reviews*. 41(5): 722-765. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.21686>

Panayiotidis, 2008 – Panayiotidis, M.I. (2008). Reactive oxygen species (ROS) in multistage carcinogenesis. *Cancer letters*. 266(1): 3-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.027>

Paulech et al., 2013 – Paulech, J., Solis, N., Edwards, A.V., Puckeridge, M., White, M.Y., Cordwell, S.J. (2013). Large-scale capture of peptides containing reversibly oxidized cysteines by thiol-disulfide exchange applied to the myocardial redox proteome. *Analytical chemistry*. 85(7): 3774-3780. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac400166e>

Pena et al., 2022 – Pena, I., Pena-Vina, E., Rodriguez-Avial, I., Picazo, J.J., Gómez-González, Á., Culebras, E. (2022). Comparison of performance of MALDI-TOF MS and MLST for biotyping carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence types ST11 and ST101 isolates. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*. 40(4): 172-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.10.011>

Person et al., 2003 – Person, M.D., Monks, T.J., Lau, S.S. (2003). An integrated approach to identifying chemically induced posttranslational modifications using comparative MALDI-MS and targeted HPLC-ESI-MS/MS. *Chemical research in toxicology*. 16(5): 598-608. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx020109f>

- Phulara, Seneviratne, 2024 – Phulara, N.R., Seneviratne, H.K. (2024). Mass spectrometry imaging-based multi-omics approaches to understand drug metabolism and disposition. *Journal of Mass Spectrometry*. 59(7): e5042. DOI: <https://doi.org/10.1002/jms.5042>
- Pliss et al., 2021 – Pliss, A., Kuzmin, A.N., Lita, A., Kumar, R., Celiku, O., Atilla-Gokcumen, G.E., Gokcumen, O., Chandra, D., Larion, M., Prasad, P.N. (2021). A single-organelle optical omics platform for cell science and biomarker discovery. *Analytical chemistry*. 93(23): 8281-8290. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01131>
- Polikar, Bessi, 1970 – Polikar, A., Bessi, M. (1970). *Elementy patologii kletki* [Elements of cell pathology]. M.: Mir. [in Russian]
- Portugalov et al., 1964 – Portugalov, V.V., Krasnov, I.B., Ball', T.V. (1964). A histochemical determination of the denaturation of the proteins of the nerve cell induced by alcohol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 55(4): 458-460. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00785679>
- Pralea et al., 2020 – Pralea, I.E., Moldovan, R.C., Țigu, A.B., Ionescu, C., Iuga, C.A. (2020). Mass spectrometry-based omics for the characterization of triple-negative breast cancer bio-signature. *Journal of personalized medicine*. 10(4): 277. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm10040277>
- Pranada et al., 2016 – Pranada, A.B., Schwarz, G., Kostrzewa, M. (2016). MALDI Biotyping for microorganism identification in clinical microbiology. *Advances in MALDI and laser-induced soft ionization mass spectrometry*, 197-225. DOI: [10.1007/978-3-319-04819-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-04819-2_11)
- Quanico et al., 2017 – Quanico, J., Franck, J., Wisztorski, M., Salzert, M., Fournier, I. (2017). Integrated mass spectrometry imaging and omics workflows on the same tissue section using grid-aided, parafilm-assisted microdissection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1861(7): 1702-1714. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.03.006>
- Quintá et al., 2016 – Quintá, H.R., Wilson, C., Blidner, A.G., González-Billault, C., Pasquini, L.A., Rabinovich, G.A., Pasquini, J.M. (2016). Ligand-mediated Galectin-1 endocytosis prevents intraneural H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production promoting F-actin dynamics reactivation and axonal re-growth. *Experimental neurology*. 283: 165-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.009>
- Ralph et al., 2010 – Ralph, S.J., Rodríguez-Enríquez, S., Neuzil, J., Saavedra, E., Moreno-Sánchez, R. (2010). The causes of cancer revisited: “mitochondrial malignancy” and ROS-induced oncogenic transformation—why mitochondria are targets for cancer therapy. *Molecular aspects of medicine*. 31(2): 145-170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.02.008>
- Rezende et al., 2018 – Rezende, F., Brandes, R.P., Schröder, K. (2018). Detection of hydrogen peroxide with fluorescent dyes. *Antioxidants & Redox Signaling*. 29(6): 585-602. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7401>
- Rhee et al., 2010 – Rhee, S.G., Chang, T.S., Jeong, W., Kang, D. (2010). Methods for detection and measurement of hydrogen peroxide inside and outside of cells. *Molecules and cells*. 29: 539-549. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0082-3>
- Ryabchykov et al., 2018 – Ryabchykov, O., Popp, J., Bocklitz, T. (2018). Fusion of MALDI spectrometric imaging and Raman spectroscopic data for the analysis of biological samples. *Frontiers in Chemistry*. 6: 257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00257>
- Sadri et al., 2022 – Sadri, H., Aghaei, M., Akbari, V. (2022). Nisin induces apoptosis in cervical cancer cells via reactive oxygen species generation and mitochondrial membrane potential changes. *Biochemistry and Cell Biology*. 100(2): 136-141. DOI: <https://doi.org/10.1139/bcb-2021-0225>
- Samoylenko et al., 2013 – Samoylenko, A., Hossain, J.A., Mennerich, D., Kellokumpu, S., Hiltunen, J.K., Kietzmann, T. (2013). Nutritional countermeasures targeting reactive oxygen species in cancer: from mechanisms to biomarkers and clinical evidence. *Antioxidants & redox signaling*. 19(17): 2157-2196. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4662>
- Sanders, Edwards, 2020 – Sanders K.L., Edwards J.L. (2020). Nano-liquid chromatography-mass spectrometry and recent applications in omics investigations. *Analytical Methods*. 12(36): 4404-4417. DOI: <https://doi.org/10.1039/DOAY01194K>
- Schmitt et al., 2023 – Schmitt, R., Qayum, S., Pliss, A., Kuzmin, A.N., Muthaiah, V.P.K., Kaliyappan, K., Prasad, P.N., Mahajan, S.D. (2023). Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Brain Microvascular Endothelial Cells Following Blast Traumatic Brain Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 43(7): 3639-3651. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01372-2>
- Schulte-Hermann et al., 2006 – Schulte-Hermann, R., Teufelhofer, O., Parzefall, W., Freiler, C., Grasl-Kraupp, B., Gerner, C. (2006). Reactive oxygen from macrophages and chemical carcinogenesis. *Toxicology Letters*. (164): S4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.06.012>

Shen et al., 2021 – Shen, Y., Yue, J., Xu, W., Xu, S. (2021). Recent progress of surface-enhanced Raman spectroscopy for subcellular compartment analysis. *Theranostics*. 11(10): 4872. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.56409>

Shi et al., 1998 – Shi, X., Castranova, V., Halliwell, B., Vallyathan, V. (1998). Reactive oxygen species and silica-induced carcinogenesis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B Critical Reviews*. 1(3): 181-197. DOI: <https://doi.org/10.1080/10937409809524551>

Shimura, Ushiyama, 2024 – Shimura, T., Ushiyama, A. (2024). Mitochondrial reactive oxygen species-mediated fibroblast activation has a role in tumor microenvironment formation in radiation carcinogenesis. *Radiation Protection Dosimetry*. 200(16-18): 1590-1593. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncae027>

Shkarina et al., 1984 – Shkarina, T.N., Zatsepina, G.N., Kasatkina, V.V., Kozinets, G.I., Tarasova, I.M. (1984). Electrical charge of the surface of lymphocytes and their capacity for mitotic division in induced carcinogenesis. *Biophysics*. 29(1): 102-106.

Siddhanta et al., 2023 – Siddhanta, S., Kuzmin, A.N., Pliss, A., Baev, A.S., Khare, S.K., Chowdhury, P.K., Ganguli, A.K., Prasad, P.N. (2023). Advances in Raman spectroscopy and imaging for biomedical research. *Advances in Optics and Photonics*. 15(2): 318-384. DOI: <http://dx.doi.org/10.1364/AOP.479884>

Skates, 2022 – Skates, E. (2022). Measurement and manipulation of mitochondrial membrane potential in cancer cells (Doctoral dissertation, University of Warwick).

Skottvoll, 2022 – Skottvoll, F.S. (2022). *Liver organoids, mass spectrometry, and separation science (Dissertation for the degree Philosophiae Doctor)*. University of Oslo (Department of Chemistry; Faculty of Mathematics and Natural Sciences). DOI: <https://doi.org/10.1002/anse.202100051>

Smets et al., 2021 – Smets, T., De Keyser, T., Tousseyn, T., Waelkens, E., De Moor, B. (2021). Correspondence-aware manifold learning for microscopic and spatial omics imaging: a novel data fusion method bringing mass spectrometry imaging to a cellular resolution. *Analytical Chemistry*. 93(7): 3452-3460. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04759>

Smith et al., 2014 – Smith, M.R., Zhou, F., Kumar, P.V., Beggs, R., Velu, S., Landar, A., Murphy, M. (2014). Metabolic Reprogramming by a Mitochondria-Targeted Electrophile in Breast Cancer Cells. *Free Radical Biology and Medicine*. (76): S132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.212>

Smolyarova et al., 2022 – Smolyarova, D.D., Podgorny, O.V., Bilan, D.S., Belousov, V.V. (2022). A guide to genetically encoded tools for the study of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *The FEBS journal*. 289(18): 5382-5395. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.16088>

Somboro et al., 2014 – Somboro, A.M., Essack, S.Y., Tiwari, D., Shobo, A., Bester, L.A., Kruger, H.G., Govender, T. (2014). Evaluation of MALDI Biotyping for Rapid Subspecies Identification of Carbapenemase-Producing Bacteria via Protein Profiling. *Mass Spectrometry Letters*. 5(4): 110-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.5478/MSL.2014.5.4.110>

Standeven, Wetterhahn, 1991 – Standeven, A.M., Wetterhahn, K.E. (1991). Is there a role for reactive oxygen species in the mechanism of chromium (VI) carcinogenesis? *Chemical research in toxicology*. 4(6): 616-625. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx00024a003>

Tamura et al., 2013 – Tamura, M., Mutoh, M., Fujii, G., Matsui, H. (2013). Involvement of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Gastric Carcinogenesis. *J Gastroint Dig Syst*. 3: 150. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-069X.1000150>

Tian et al., 2021 – Tian, Y., Xu, W., Ma, K., Cong, L., Shen, Y., Han, X., Liang, C., Liang, L., Qi, G., Jin, Y., Xu, S. (2021). Label-free analysis of cell membrane proteins via evanescent field excited surface-enhanced Raman scattering. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 12(43): 10720-10727. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.1c02966>

Tokuoka, Morioka, 1957 – Tokuoka, S., Morioka, H. (1957). The membrane potential of the human cancer and related cells (I). *Gann*. 48(4): 353-354.

Valavanidis, 1994 – Valavanidis, A. (1994). Ultraviolet radiation and skin cancer implication of free radical reactions and reactive oxygen species in skin carcinogenesis. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (International Edition)*. 8: 101. DOI: <https://doi.org/10.1042/bss0610047>

Valavanidis, 2019 – Valavanidis, A. (2019). Oxidative stress and pulmonary carcinogenesis through mechanisms of reactive oxygen species. How respirable particulate matter, fibrous dusts,

and ozone cause pulmonary inflammation and initiate lung carcinogenesis. *Oxidative Stress in Lung Diseases*. 1: 247-265. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8413-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8413-4_13)

**Vostrikova et al., 2020** – Vostrikova, S.M., Grinev, A.B., Gogvadze, V.G. (2020). Reactive oxygen species and antioxidants in carcinogenesis and tumor therapy. *Biochemistry (Moscow)*. 85: 1254-1266. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297920100132>

**Wang et al., 2023a** – Wang, X., Han, J., Li, Z., Li, B., Wan, Y., Liu, L. (2023). Insight into plant spatial omics: mass spectrometry imaging. *Frontiers in Plant Science*. 14: 1273010. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1273010>

**Wang et al., 2022** – Wang, J., Pursell, M.E., DeVor, A., Awoyemi, O., Valentine, S.J., Li, P. (2022). Portable mass spectrometry system: instrumentation, applications, and path to ‘omics analysis. *Proteomics*. 22(23-24): 2200112. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.202200112>

**Wang et al., 2023b** – Wang, Z., Liu, B., Lin, L., Qiao, L. (2023). Mass spectrometry for mitochondrial multi-omics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 163: 117063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117063>

**Wang, 2009** – Wang, G. (2009). NADPH oxidase and reactive oxygen species as signaling molecules in carcinogenesis. *Frontiers of Medicine in China*. 3: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-009-0018-5>

**Weller et al., 2014** – Weller, J., Kizina, K.M., Can, K., Bao, G., Müller, M. (2014). Response properties of the genetically encoded optical H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sensor HyPer. *Free Radical Biology and Medicine*. 76: 227-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.045>

**Wolyniak et al., 2018** – Wolyniak, M.J., Reyna, N.S., Plymale, R., Pope, W.H., Westholm, D.E. (2018). Mass spectrometry as a tool to enhance “-omics” education. *Journal of Microbiology & Biology Education*. 19(1): 10-1128. DOI: <https://doi.org/10.1128/jmbe.v19i1.1459>

**Wu, Ni, 2015** – Wu, Q., Ni, X. (2015). ROS-mediated DNA methylation pattern alterations in carcinogenesis. *Current drug targets*. 16(1): 13-19. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150113121054>

**Yang, Brackenbury, 2013** – Yang, M., Brackenbury, W.J. (2013). Membrane potential and cancer progression. *Frontiers in physiology*. 4: 185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00185>

**Yang et al., 2023** – Yang, E., Kim, J.H., Tressler, C.M., Shen, X.E., Brown, D.R., Johnson, C.C., Hahm, T.H., Barman, I., Glunde, K. (2023). RaMALDI: enabling simultaneous Raman and MALDI imaging of the same tissue section. *Biosensors and Bioelectronics*. 239: 115597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115597>

**Yang, 2014** – Yang, Y. (2014). Alternative Approaches to Optical Sensing of the Redox State. In *Natural Biomarkers for Cellular Metabolism* (pp. 208-229). CRC Press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1201/b17427-11>

**Ye et al., 2011** – Ye, X.Q., Wang, G.H., Huang, G.J., Bian, X.W., Qian, G.S., Yu, S.C. (2011). Heterogeneity of mitochondrial membrane potential: a novel tool to isolate and identify cancer stem cells from a tumor mass?. *Stem Cell Reviews and Reports*. 7: 153-160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-010-9122-9>

**Zaïkin, Borisov, 2021** – Zaïkin, V.G., Borisov, R.S. (2021). Mass spectrometry as a crucial analytical basis for omics sciences. *Journal of Analytical Chemistry*. 76: 1567-1587. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1061934821140094>

**Zhang, Qiao, 2024** – Zhang, D., Qiao, L. (2024). Microfluidics coupled mass spectrometry for single cell multi-omics. *Small Methods*. 8(1): 2301179. DOI: <https://doi.org/10.1002/smt.202301179>

**Zhang et al., 2007** – Zhang, X., Wie, D., Yap, Y., Li, L., Guo, S., Chen, F. (2007). Mass spectrometry-based “omics” technologies in cancer diagnostics. *Mass spectrometry reviews*. 26(3): 403-431. DOI: <https://doi.org/10.1002/mas.20132>

**Zhang et al., 2019** – Zhang, P., Wang, L., Fang, Y., Zheng, D., Lin, T., Wang, H. (2019). Label-free exosomal detection and classification in rapid discriminating different cancer types based on specific Raman phenotypes and multivariate statistical analysis. *Molecules*. 24(16): 2947. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24162947>

**Zhang et al., 2023** – Zhang, H., Delafield, D.G., Li, L. (2023). Mass spectrometry imaging: the rise of spatially resolved single-cell omics. *Nature Methods*. 20(3): 327-330. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01774-6>

Zhao, Cai, 2023 – Zhao, C., Cai, Z. (2023). Mass spectrometry-based omics and imaging technique: a novel tool for molecular toxicology and health impacts. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 261(1): 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s44169-023-00032-2>

Zhao et al., 2022 – Zhao, C., Dong, J., Deng, L., Tan, Y., Jiang, W., Cai, Z. (2022). Molecular network strategy in multi-omics and mass spectrometry imaging. *Current Opinion in Chemical Biology*. 70: 102199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102199>

Zhao et al., 2023 – Zhao, P., Feng, Y., Wu, J., Zhu, J., Yang, J., Ma, X., Ouyang, Z., Zhang, X., Zhang, W., Wang, W. (2023). Efficient sample preparation system for multi-omics analysis via single cell mass spectrometry. *Analytical Chemistry*. 95(18): 7212-7219. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05728>

Ziech et al., 2011 – Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., Panayiotidis, M.I. (2011). Reactive Oxygen Species (ROS) – Induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 711(1-2): 167-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.02.0150>

Ziech et al., 2012 – Ziech, D., Anestopoulos, I., Hanafi, R., Voulgaridou, G.P., Franco, R., Georgakilas, A.G., Pappa, A., Panayiotidis, M.I. (2012). Pleiotrophic effects of natural products in ROS-induced carcinogenesis: the role of plant-derived natural products in oral cancer chemoprevention. *Cancer Letters*. 327(1-2): 16-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.02.025>

## Ретроспективный анализ схем раманомики: от количественной раманомики с использованием глубинных сверточных нейронных сетей для point-of-care-диагностики до молекулярно-оптических лазерных анализаторов. Часть 1 (Библиографический обзор)

Фёдор Константинович Орехов <sup>a</sup>, Олег Валерьевич Градов <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Отдел динамики химических и биологических процессов, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** В данной обзорной работе производится ретроспективный анализ технологий раманомики и её методологических предшественников, направленный от современной количественной раманомики с использованием глубоких сверточных нейронных сетей (используемой для интраоперационной диагностики и point-of-care-диагностики) до Molecular Optical Laser Examiners (MOLE) 1970-х гг. Первая часть обзора, публикуемая в настоящем выпуске, рассматривает современные направления данного тренда, в то время как во второй части представляются достижения более раннего периода. В первой части внимание уделяется приложениям раманомики для диагностики супрамолекулярных патологий, механизмов апоптоза, парабиоза, онкогенеза, ряда редокс-патологий (а также эффектов воздействия активных форм кислорода на клетки и ткани), повреждений гематоэнцефалического барьера и нейротравм, затрагивающих цитоархитектонику мозга и, шире, архитектуру нейрональных коннектомов. Указывается ряд работ, позволяющих говорить о рамановском анализе в задачах спектральной сравнительно-патологической органеллографии цитоплазмы. Приводятся сведения об интегрируемости раманомики и методов масс-спектрометрического картирования или RaMALDI, в том числе – для задач MALDI-биотайпинга (как правило, используемого в клинической микробиологии).

**Ключевые слова:** раманомика, количественная раманомика, спектраломика, омиксный ультраструктурный анализ, MALDI-имэджинг, RaMALDI, синхронизированные MALDI-имэджинг и рамановская визуализация, безметочный времяразрешенный мониторинг на уровне одиночных клеток, интраоперационная диагностика, ROS-диагностика, сверточные нейросети.

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [o.v.gradov@gmail.com](mailto:o.v.gradov@gmail.com) (О.В. Градов)