

Электронный сетевой рецензируемый журнал Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук



В.Г. Конарев, директор Института биологии БФ АН СССР, Уфа, 1956 г.

Академик РАСХН Василий Григорьевич Конарев
Яркая жизнь в науке. (К 110-летию со дня рождения)

Регистрационный номер в Роскомнадзоре ЭЛ № ФС 77 - 75584 от 19.04.2019 г.

Институт биохимии и генетики
Уфимского федерального
исследовательского центра
Российской академии наук

ISSN 2221-6197
DOI: 10/31301.2221-6197.bmcs

ЭЛЕКТРОННЫЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2011 г.
Выходит 4 раза в год

Редакция
Хуснутдинова Э.К.
главный редактор

Вершинина З.Р.
Ответственный секретарь

Матниязов Р.Т.
технический редактор

Адрес издателя и редакции:
Россия, 450054, Уфа,
пр. Октября, д. 71

Учредитель: Федеральное
государственное бюджетное
научное учреждение
Уфимский федеральный
исследовательский центр
Российской академии наук

© УФИЦ РАН, 2025
© Редколлегия, 2025
© Авторы, 2025

e-mail:
biomicsufa@gmail.com

www:
<https://biomicsj.ru>

Главный редактор

Хуснутдинова Э.К. доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАО,
Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская
Федерация

Редакционная коллегия

Кудоярова Г.Р. зам. главного редактора, доктор биологических наук, профессор,
Уфимский институт биологии УФИЦ РАН, Уфа, Российская
Федерация

Чемерис А.В. зам. главного редактора, доктор биологических наук, профессор,
Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская
Федерация

Вершинина З.Р. ответственный секретарь, кандидат биологических наук,
Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская
Федерация

Баймиев Ал.Х. доктор биологических наук, доцент, Институт биохимии и
генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Баймиев Ан.Х. доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики
УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Белимов А.А. доктор биологических наук, Всероссийский научно-
исследовательский институт сельскохозяйственной
микробиологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Боронникова С.В. доктор биологических наук, профессор, Пермский
государственный национально-исследовательский университет,
Пермь, Российская Федерация

Гарафутдинов Р.Р. доктор химических наук, кандидат биологических наук, Институт
биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Глотов А.С. доктор биологических наук, Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отга,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гоголев Ю.В. доктор биологических наук, профессор, Федеральный
исследовательский центр «Казанский научный центр Российской
академии наук», Казань, Российская Федерация

Гусев О.А. PhD, Juntendo University, Япония

Карунас А.С. Кандидат медицинских наук, доктор биологических наук,
профессор РАО, Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН,
Уфа, Российская Федерация

Корытина Г.Ф. доктор биологических наук, доцент, Институт биохимии и
генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Кулуев Б.Р. доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики
УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Ласточкина О.В. кандидат биологических наук, Институт биохимии и генетики
УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Макеев В.Ю. доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН,
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва,
Российская Федерация

Максимов И.В. доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и
генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Салтыкова Е.С. доктор биологических наук, Институт биохимии и генетики
УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Топунов А.Ф. доктор биологических наук, профессор, Федеральный
исследовательский центр "Фундаментальные основы
биотехнологии" РАН, Москва, Российская Федерация

Янковский Н.К. доктор биологических наук, академик РАН, Институт общей
генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Российская Федерация

Яруллина Л.Г. доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и
генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация

Мирза Хасануззаман Профессор, Сельскохозяйственный университет Шер-э-Бангла,
Дакка, Бангладеш

Institute of Biochemistry and Genetics,
Ufa Federal Research Center,
Russian Academy of Sciences

ISSN 2221-6197
DOI: 10/31301.2221-6197.bmcs

ELECTRONIC
SCIENTIFIC JOURNAL

First published in 2011
Published 4 times a year

Editorial Board
Khusnutdinova E.K.
Editor-in-chief

Vershinina Z.R.
Executive secretary

Matniyazov R.T.
Technical editor

Publisher and editorial
office address:
450054, Ufa, Oktyabrya
Prospect, 71

Founder: Ufa Federal Research
Centre of the Russian
Academy of Sciences

© UFRC of RAS, 2025
© Editorial board, 2025
© The Authors, 2025

e-mail:
biomicsufa@gmail.com

www:
<https://biomicsj.ru>

Editor-in-chief

E.K. Khusnutdinova Sci. D. (Biology), Professor, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Editorial Board

Kudoyarova G.R. *deputy editor-in-chief*, Sci. D. (Biology), Professor, Ufa Institute of Biology, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Chemeris A.V. *deputy editor-in-chief*, Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Vershinina Z.R. *Executive secretary*, PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Baymiev Al.Kh. Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Baymiev An.Kh. Sci. D. (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Belimov A.A. Sci. D. (Biology), All-Russian Scientific Research Institute of Agricultural Microbiology, St.-Petersburg, Russian Federation

Boronnikova S.V. Sci. D. (Biology), Professor, Perm State National Research University, Perm, Russian Federation

Garafutdinov R.R. Sci. D. (Chemistry), PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Glotov A.S. Sci. D. (Biology), D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St.-Petersburg, Russian Federation

Gogolev Yu.V. Sci. D. (Biology), Professor, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, Russian Federation

Gusev O.A. PhD, Juntendo University, Япония

Karunas A.S. PhD (Medicine), Sci. D. (Biology), Professor of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Korytina G.F. Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Kuluev B.R. Sci. D. (Biology), Docent, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Lastochkina O.V. PhD (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Makeev V.J. Sci. D. (Physics & Mathematics), Corresponding Member of RAS, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Maksimov I.V. Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Saltykova E.S. Sci. D. (Biology), Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Topunov A.F. Sci. D. (Biology), Professor, Federal Research Center "Fundamentals of Biotechnology", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Yankovsky N.K. Sci. D. (Biology), Academician of RAS, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Yarullina L.G. Sci. D. (Biology), Professor, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

Mirza Hasanuzzaman Professor, Sher-e-Bangla Agricultural University, Dacca, Bangladesh



Академик РАСХН Василий Григорьевич Конарев – яркая жизнь в науке (К 110-летию со дня рождения)

А.В. Чемерис

Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН
Российская Федерация, 450054, Уфа, пр. Октября, 71
E-mail: chemeris@anrb.ru

Резюме

Академик Василий Григорьевич Конарев (1915 – 2006 гг.) прожил яркую многогранную жизнь. В данной статье, посвященной его памяти в связи со 110-летним юбилеем кратко описан его жизненный путь в науке, но основное внимание уделено Уфимскому периоду его научного творчества, где он в течении 5 лет с 1956 по 1961 гг. возглавлял Институт биологии, а затем в 1962 г. стал организатором нового учреждения науки - Отдела биохимии и цитохимии, возникшего на базе созданной им в 1957 г. в Институте биологии лаборатории нуклеинового обмена. В 1999 г. этот Отдел был переименован в Институт биохимии и генетики и сейчас входит в состав Уфимского федерального исследовательского центра РАН. В 1958, 1962 и 1966 гг. по инициативе Конарева и при поддержке Отделения биологических наук АН СССР в Уфе были проведены три крупных мероприятия в виде выездных Сессий Отделения, фактически превратившиеся во Всесоюзные конференции по нуклеиновым кислотам растений, и при этом ставшие первыми в стране по этой тематике и привлечшими серьезное внимание. В 1967 г. Конарев принял приглашение вернуться в Всесоюзный институт растениеводства в Ленинград, где он начинал свою научную деятельность будучи аспирантом. Но связь с коллегами из Уфы не потерял и в Уфе бережно чтут память о нем.

Ключевые слова: В.Г.Конарев, академик РАСХН, Почетный академик АН РБ, нуклеиновые кислоты растений, молекулярная биология

Цитирование: Чемерис А.В. Академик РАСХН Василий Григорьевич Конарев – яркая жизнь в науке. (К 110-летию со дня рождения). *Biomics*. 2026. 18(1). 1-12. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-1

© Автор, А.В.Чемерис, 2026

Academician Vasily Grigorievich Konarev – a bright life in science (For the 110th anniversary of his birth)

A.V. Chemeris

Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71 Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054, Russian Federation
E-mail: chemeris@anrb.ru

Resume

Academician Vasily Grigoryevich Konarev (1915 – 2006) lived a bright and multifaceted life. This article, dedicated to his memory in connection with 110th birthday, briefly describes his life in science, but focuses on the Ufa period of his scientific work, where he headed the Institute of Biology for 5 years from 1956 to 1961, and then in 1962 became the organizer of a new scientific institution - the Department of Biochemistry and Cytochemistry, which arose on the basis of the laboratory of nucleic metabolism created by him in 1957 at the Institute of Biology. This Department in 1999 was renamed into the Institute of Biochemistry and Genetics and is now part of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. In 1958, 1962 and 1966, on the initiative of Konarev and with the support of the Branch of Biological Sciences of the Academy of Sciences

of USSR three major events in Ufa were held in the form of visiting sessions of the Branch, which actually turned into All-Union conferences on plant nucleic acids, and became the first meetings in our country on this subject and attracted serious attention. In 1967 Konarev accepted an invitation to return to the All-Union Institute of Plant Breeding in Leningrad, where he began his scientific career as a graduate student. But he did not lose touch with his colleagues from Ufa, and Ufa cherishes his memory.

Keywords: V.G.Konarev, Academician of RAAS, Honorary Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, plant nucleic acids, molecular biology

Citation: Chemeris A.V. Academician Vasily Grigorievich Konarev – a bright life in science. (For the 110th anniversary of his birth). *Biomics*. 2026. 18(1). 1-12. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-1 (In Russian)

© The Author, A.V. Chemeris, 2026

Введение

23 декабря 2025 г. исполнилось 110 лет со дня рождения выдающегося ученого, талантливого организатора науки Василия Григорьевича Конарева (1915 г., село Голубовка, Бузулукский уезд, Самарская губерния, Российская империя – 2006 г., Санкт-Петербург, Российская Федерация), явившегося организатором в Уфе Отдела биохимии и цитохимии, ставшего впоследствии Институтом биохимии и генетики (рис. 1).



Рис. 1. В.Г.Конарев. Уфа, 1956 г. Фото любезно предоставлено его сыном Ал.В.Конаревым
Fig. 1. V.G.Konarev. Ufa, 1956. Photo courtesy of his son Al.V.Konarev

Кратко о жизненном пути В.Г.Конарева можно прочесть на соответствующих сайтах Рувики или Википедии. В 2000 г. по трудам Василия Григорьевича и по прочей информации был составлен Библиографический указатель [Сидорова, Блинова (Sidorova, Blinova), 2000]. В связи с его 100-летним юбилеем вышли посвященные ему публикации [Сидорова и др. (Sidorova et al.), 2015; Вахитов, Чемерис (Vakhitov, Chemeris), 2015]. Он сам подготовил весьма

интересную книгу «Научная биография с воспоминаниями о прошлом»¹ [Конарев (Konarev), 2004], описав жизненный путь, разбив его на множество этапов и при этом подразделив на ряд логичных периодов свою жизнь в науке: три десятилетних и один тридцатилетний. Выглядят они так - «ВИРовский» с 1938 по 1946 гг. в Ленинграде и Ялте с перерывом на Великую Отечественную войну, Оренбургский с 1946 по 1956 гг. в Чкалове, Уфимский с 1956 по 1967 гг. в Уфе и опять «ВИРовский» с 1967 по 1997 гг. в Ленинграде и Санкт-Петербурге. Однако последний период реально оказался почти сорокалетним, поскольку Конарев продолжал заниматься наукой вплоть до последних дней, сохраняя ясность ума.

Нет смысла пересказывать о Василии Григорьевиче уже изложенное на бумаге и представленное в интернете, но стоит остановиться на его таланте организатора науки, ярко проявившимся во время уфимского периода его научной деятельности, тем более, что это касается нас напрямую. Стоит заметить, что в различных статьях разных авторов, описывающих тот период развития БФ АН СССР и участия в этом Конарева, имеются расхождения в датах некоторых событий, тогда как в этой статье мы опираемся на архивные материалы и все подобные сведения верны. При этом все же цели «поднять» все документы не стояло, и посему некоторые моменты будут описываться предположительно с выражением нашей собственной точки зрения.

При этом нужно будет хотя бы кратко коснуться отдельных моментов жизни Василия Григорьевича как в более ранние, так и в более поздние периоды.

Этапы жизненного пути и регалии Василия Григорьевича Конарева

Итак, 1 сентября 1934 г. В.Г.Конарев, поступив на химико-биологический факультет, стал студентом Куйбышевского государственного педагогического института, окончив его «с отличием» в июне 1938 г. При

¹ из которой, в том числе будет черпаться разная информация о различных периодах жизни Василия Григорьевича

распределении Ученым советом Института и Министерством высшего и специального среднего образования РСФСР он был рекомендован для поступления в аспирантуру. Тогда же Конарев за отличную учебу вместе с такими же достойными выпускниками был премирован экскурсионной поездкой в Ленинград, что дало ему возможность посетить ВИР и подать заявление в аспирантуру по специальности «биохимия растений». Хотя не все прошло гладко², но Конарев все же был допущен к сдаче вступительных экзаменов и на последнем по биохимии, где председательствовал сам Н.И.Вавилов, ему достался вопрос о белках зерновок злаков. Уже потом, поздравляя с успешной сдачей экзаменов и с зачислением в аспирантуру, Вавилов пожелал молодому Конареву разгадать чем отличаются белки твердой (макаронной) пшеницы от таких же белков мягкой (хлебопекарной) пшеницы и можно сказать, что Конарев вместе со своими учениками и коллегами, выполнив наказ Великого генетика, в этом основательно разобрался полвека спустя. Научным руководителем Конарева стал ученик Вавилова биохимик Н.Н.Иванов. К концу 1940 г. работа над диссертацией была завершена, но защитить ее Конареву удалось только по окончании Великой Отечественной войны. После начала войны Конарев вместе с коллегами готовили к эвакуации мировую коллекцию ВИРа и это помимо работ по укреплению обороны самого города. В январе 1942 г. Конарева с коллегами эвакуировали по «дороге Жизни» и к середине февраля они добрались до Омска, где разместился Президиум ВАСХНИЛ и эвакуированных принял Т.Д.Лысенко.

15 мая 1942 г. Конарев был призван в действующую армию, став курсантом 1-го Омского военно-пехотного училища, и через три месяца ему было присвоено звание лейтенанта. Затем, переучившись на артиллериста, Конарев прошел войну от Ельни до Берлина, был четырежды контужен, дважды ранен, в том числе тяжело, но всегда возвращался в строй³, что им довольно подробно описано в уже упоминавшейся книге «Научная биография с воспоминаниями о прошлом» [Конарев (Konarev), 2004]. Здесь, пожалуй, стоит остановиться лишь на паре моментов того периода, описанных Конаревым. Так, 8 мая их часть вышла на берег Эльбы и в бинокли они могли хорошо видеть стоящих на другом берегу американцев, сталкивающихся и переплывающих реку фашистов, причем это делалось ими, как стало понятно, для повторного

фотографирования вылезавших на берег мокрых немецких солдат и офицеров. Находясь некоторое время, как и другие некадровые офицеры в резерве офицеров штаба Главного командования оккупационных войск в Германии, и, видимо, имея возможность свободно перемещаться, Конареву удалось побывать в западном предместье Берлина - в Далеме, где располагался центр сельскохозяйственной науки Германии и где ранее часто бывали Вавилов, Иванов, Д.Н.Прянишников и пообщаться с тамошними пожилыми профессорами. Конарев об этом не упоминает, но у нас в Уфе на складе сухих химвеществ созданного Конаревым Отдела биохимии и цитохимии имелся очень старый реактив "Bromphenolblau" германского производства С.А.Ф. Kahlbaum Chem. Fabrik.⁴, который лично я использовал в качестве маркерного красителя при проведении геле-электрофорезов нуклеиновых кислот – не из того ли он был места и может ли это считаться репарацией? Также Конарев упоминает в своих «Воспоминаниях» как ему в Оренбурге при выполнении докторской диссертации при цитохимических исследованиях сильно помог купленный летом 1945 г. в одной из аптек Берлина микроскоп с иммерсионной системой и другими приставками. Можно сказать, что ученый в Конареве продолжать жить даже когда он был на военной службе. В периоды затишья в военных действиях он восстанавливал в памяти результаты своих исследований, их обдумывая.

После демобилизации В.Г.Конарев был направлен в Никитский ботанический сад, бывший в то время филиалом ВИРа, и приступил к работе, в том числе завершая кандидатскую диссертацию, которую он защитил 22 июня 1946 г. в Одесском государственном университете. С 1 сентября 1946 г. Конарев продолжил работу в Оренбургском (Чкаловском) государственном педагогическом университете, став через год заведующим кафедрой ботаники, а с 1955 г. еще и проректором по научной части. В 1954 г. Конарев защитил докторскую диссертацию, называвшуюся по тем временам очень громко – «Нуклеиновые кислоты и формообразовательные процессы у высших растений». Консультантами по ней были известные ученые физиолог растений П.А.Генкель и А.С.Белозерский⁵, являющийся основателем молекулярной биологии в

⁴ вполне возможно, что XIX века производства, судя по весьма древней на вид упаковке

⁵ Белозерский в 1934 г. впервые выделил препарат тимонуклеиновой кислоты (так тогда называлась ДНК) из растений, притом, что ранее она обнаруживалась в растительных тканях только гистохимическим окрашиванием. Довольно подробно эти работы описаны нами в статье про российский след в ранних исследованиях ДНК [Гарафутдинов, Чермерис (Garafutdinov, Chemeris), 2019].

² в первую очередь из-за «провинциальности» оконченного им Института и лишь вмешательство Н.И.Вавилова помогло разрешить эту проблему
³ В.Г.Конарев впоследствии был признан инвалидом Великой Отечественной войны 2-ой группы

нашей стране. Защита проходила в Москве, в Институте биохимии. В 1955 г. Конареву по результатам той защиты была присуждена ученая степень доктора биологических наук, и в 1956 г. было присвоено звание профессора. С весны 1956 г. в жизни Конарева начался Уфимский период, которому ниже будет уделено отдельное внимание, поскольку он нам ближе во всех отношениях.

Учитывая значительный вклад В.Г.Конарева в развитие фундаментальной биологической науки в БФ АН СССР, в 1965 г. ему было присвоено Почетное звание «Заслуженный деятель науки Башкирской АССР», а спустя четверть века в 1991 г. он был избран «Почтенным академиком» только что образованной Академии наук Республики Башкортостан.

В 1967 г. В.Г.Конарев принял предложение вернуться в Ленинград и возглавить в ВИРе молекулярно-биологическое направление исследований, чему он, помимо своих воспоминаний в «Научной биографии ...», посвятил отдельное повествование в связи с тридцатилетием того события «Молекулярно-биологические исследования генофонда культурных растений в ВИРе (1967 – 1997 гг.)» [Конарев (Konarev), 1998]. В 2007 г. вышло второе издание этого труда, охватившее уже 40-летний период и подготовленное его коллегами и старшим сыном д.б.н., проф. Алексеем Васильевичем Конаревым [Конарев и др. (Konarev et al.), 2007].

В 1975 г. Конарев был избран членом-корреспондентом ВАСХНИЛ, в 1978 г. - академиком ВАСХНИЛ, и после переименования данной академии стал с 1992 г. академиком РАСХН. Конарев награжден семью медалями за военную службу и доблестный труд, Орденом Красной звезды и Орденом Отечественной войны I степени, имел шесть Благодарностей от Верховного главнокомандующего, а также в послевоенное время ему была вручена золотая медаль ВДНХ.

Конаревым опубликовано около 600 научных работ, среди которых 8 монографий, учебное пособие для ВУЗов, переведенное за рубежом на английский язык и изданное в Израиле. С его участием и под его редакцией вышло более 100 различных сборников, каталогов, методических указаний и прочих печатных материалов. За период с 1960 по 1995 г. под руководством Конарева защищено 67⁶ кандидатских диссертаций, в 40 из которых он был единственным руководителем, включая последнюю 1995 г. когда ему исполнилось уже 80 лет. Десять его учеников стали впоследствии докторами наук.

Уфимский период научной работы В.Г.Конарева

Прежде чем приступить к описанию Уфимского периода жизни Конарева, возможно, сначала, стоит вспомнить некоторые события в Москве,

⁶ из них 16 выполнены уфимцами

предшествующие⁷ назначению В.Г.Конарева директором Агробиологического института в Уфе, поскольку с высокой вероятностью все они могли быть «звеньями одной цепи». Так, 20 августа 1955 г. был посмертно реабилитирован Н.И.Вавилов и в том же 1955 г. академиком-секретарем Отделения биологических наук АН СССР вместо академика А.И.Опарина, всецело поддерживавшего Лысенко, стал придерживавшийся других взглядов академик В.А.Энгельгардт. Осенью того же года Конарева пригласили в Отдел координации АН СССР и предложили стать директором вышеупомянутого Института в Уфе⁸, а 9 апреля 1956 г. Первый секретарь ЦК КПСС и Председатель Совета Министров СССР Н.С.Хрущев освободил тов. Т.Д.Лысенко от должности Президента ВАСХНИЛ. За несколько дней до этого 2 апреля 1956 г. Конарев возглавил бывший Агробиологический институт БФ АН СССР в Уфе, переименованный в Институт биологии БФ АН СССР⁹. Вспоминаем об этом здесь не случайно, поскольку в том, что спустя несколько лет Конарев перестал быть директором того Института, возможно, есть «рука» Лысенко, но будем, по возможности, при изложении материала соблюдать хронологию событий.

Итак, в начале апреля 1956 г. В.Г.Конарев приступил к работе директором Института биологии БФ АН СССР и в подтверждении этих слов приведем приказ №167, в котором об этом говорится (рис. 2). До этого данный Институт с момента его создания в 1951 г. назывался Агробиологическим¹⁰ и Конарев в своей «Научной биографии...» вспоминает, что его удалось переименовать, но не указывает когда это произошло. Судя по тому приказу №167¹¹, основывающемся на Постановлении Президиума Академии наук СССР №63 от 2 марта 1956 г.¹², по всей видимости, это было

⁷ да и затем некоторые последовавшие

⁸ ему тогда были сделаны и другие лестные предложения: занять профессорскую должность в МГУ, возглавить Дальневосточный филиал АН СССР, стать одним из организаторов биологической науки в создаваемом Сибирском отделении АН СССР, но Конарев выбрал Уфу по причине ее близости к его родным местам в Оренбургской области

⁹ ныне Уфимский институт биологии Уфимского федерального исследовательского центра РАН

¹⁰ что в те времена было вполне объяснимым

¹¹ Научный архив Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Ф.4. Оп.4. Д.23. Л.172

¹² хотя то Постановление Президиума Академии наук СССР и было принято за месяц до отстранения Лысенко от власти, но скорее всего в то время «тучи над ним сгустились» и его в «большой» Академии уже попросту игнорировали

сделано одновременно с его назначением и возможно было даже неким условием Конарева принять данный институт, поскольку у него «агробиология» точно ассоциировалось с Лысенко, имеющим к настоящей науке лишь формальное отношение. Причем Институт биологии был переведен из второй в первую

катеорию научных учреждений, что сразу же заметно сказалось на окладах сотрудников. Следующим приказом №168 от того же дня В.К.Гирфанов был освобожден от исполнения обязанностей «вр.и.о. директора» Института.

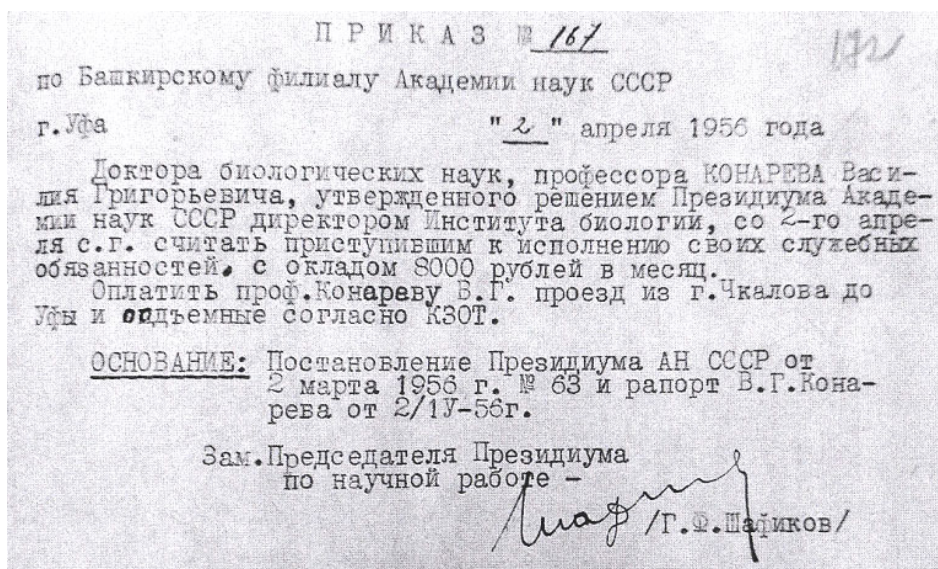


Рис. 2. Приказ по БФ АН СССР №167 от 2 апреля 1956 г., подтверждающий, что В.Г.Конарев, согласно его рапорта, приступил к исполнению служебных обязанностей директора Института биологии
Fig. 2. Order No. 167 of April 2, 1956 for the Bashkirian Branch of the USSR Academy of Sciences, confirming that V.G.Konarev, according to his report, assumed his official duties as director of the Institute of Biology

В своей «Научной биографии...» Конарев пишет, что когда он приступил к исполнению обязанностей директора Института биологии почти все сотрудники отсутствовали на местах, поскольку оказывали шефскую помощь работникам сельского хозяйства Республики и его первой задачей стало вернуть их с полей и ферм в лаборатории. В этом ему помогли и Отдел координации при Президиуме АН СССР и персонально академик Белозерский, профессор Генкель при местной поддержке со стороны Башкирского обкома КПСС. Были внесены серьезные изменения в план и стиль работы Института. Позже, 26 сентября 1963 г., делая доклад¹³ в Башкирском государственном университете (БашГУ¹⁴) о деятельности Института биологии за 1951 – 1963 гг.¹⁵, уже очередной директор Гирфанов,

согласно архивным данным, отметил, что в 1956-1957 гг. в деятельности Института произошла коренная перестройка. И, конечно, это было результатом предпринятых Конаревым действий на посту директора.

По воспоминаниям Конарева ему непросто было преодолеть возникшую у некоторых подчиненных после его приезда в Уфу «нуклеинобоязнь»¹⁶. Ему даже пришлось выступить в публичном пространстве на страницах газеты «Советская Башкирия» со статьей «Нуклеиновые кислоты», вышедшей в №148 от 25 июня 1957 г. под рубрикой «В мире науки и техники». Причем Конарев в ней высказал мысли, намного опережавшее то время и посему стоит привести некоторые выдержки из этой заметки полностью. В ней Василий Григорьевич сначала кратко изложил историю изучения этих биополимеров и написал буквально следующее «За последнее время они [нуклеиновые кислоты] стали

¹³ почему тогда потребовался такой доклад будет сказано ниже

¹⁴ ныне УУНиТ - Уфимский университет науки и технологий

¹⁵ Научный архив Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Ф.2. Оп.1. Д.129. Л.1-40.

¹⁶ Еще бы! Ведь она двухсоттысячным тиражом в виде Стенографического отчета печально знаменитой августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. была вбита в головы очень многих.

объектом пристального внимания со стороны генетиков¹⁷, изучающих природу наследственности организмов». Далее он отметил, что «... тимонуклеиновая кислота подобно белкам обладает свойствами видовой специфичности¹⁸, т.е. она различна у разных видов, сортов, пород и рас животных, растений и микроорганизмов. При явлениях изменчивости, например, мутациях, когда появляются совершенно новые качества организма, изменяется и строение¹⁹ молекулы нуклеиновой кислоты». Конарев пишет, что «... изменения в структуре которой [тимонуклеиновой кислоты] затем фиксируются в синтезе белка нового качества, определяющего новые свойства сорта растения или породы животного». Переходя к задачам Института биологии, Конарев отмечает, что «Нуклеиновый обмен изучен у растений еще слабо. Этот пробел должен быть ликвидирован в ближайшие годы. В ликвидации этого пробела принимает участие и Институт биологии Башкирского филиала АН СССР. Завершая ту статью, Конарев информирует общественность, что «... лаборатории института занимаются освоением и разработкой новых методов исследования нуклеиновых кислот. Коллектив научных сотрудников Института прилагает все усилия к тому, чтобы внести свой вклад в науку о белках и нуклеиновых кислотах у растений».

Забегая вперед, нужно сказать, что Конарев в 1966 г. в той же газете «Советская Башкирия» в номере 167 от 21 июля под рубрикой «Проблемы науки» опубликовал заметку «В недра клетки», где употребил следующие фразы «Особенно видовая специфичность выражена у ДНК», «... биологическая специфичность нуклеиновых кислот, заложенная в способе размещения нуклеотидов, реализуется в аминокислотной последовательности и свойствах белка данного вида организма ...». Этим как раз сейчас наш Институт биохимии и генетики и занимается, определяя (секвенируя) нуклеотидные последовательности разных генов и целых геномов.

Конарев также вспоминает, что возникновению понимания этой проблематики поспособствовало его выступление на I съезде специалистов сельского хозяйства Башкирской АССР 5 февраля 1958 г., в котором он довольно подробно остановился на планах Института и намеренно

коснулся нуклеиновых кислот, выразив надежду, что «нуклеинобязнь» рассеется.

Другим грандиозным мероприятием 1958 г. стало проведение 25 – 28 ноября в Уфе Объединенной научной сессии по нуклеиновым кислотам растений, организованной Отделением биологических наук АН СССР и Институтом биологии БФ АН СССР, получившей затем неофициальное название «1-й Всесоюзной научной конференции по нуклеиновым кислотам растений». Конарев в журнале «Известия Академии наук СССР» в разделе «Хроника» дал затем довольно развернутое описание того, как она проходила [Конарев (Konarev), 1959], заслуживающее, чтобы привести здесь некоторые выдержки. Так, в работе сессии приняли участие представители Института биохимии им. А.Н.Баха, Института физиологии растений им. К.А.Тимирязева, Ботанического института им. В.Л.Комарова, Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Московской Ордена Ленина сельскохозяйственной академии им. К.А.Тимирязева, Сибирского Отделения АН СССР, Молдавского филиала АН СССР, Института ботаники АН УССР, Азербайджанского научно-исследовательского института земледелия, Оренбургского государственного педагогического института, Башкирского государственного университета, Башкирского сельскохозяйственного института и ряда других учреждений.

Открыл сессию заместитель академика-секретаря Отделения биологических наук проф. Генкель, отметивший, что исследования по нуклеиновым кислотам растений впервые ставятся на широкое обсуждение. Сессия началась с доклада академика Белозерского на тему «Нуклеопротеиды, нуклеиновые кислоты и их биологическая роль». Всего было сделано 35 пленарных докладов, посвященных следующим вопросам: природа и биологическая роль нуклеиновых кислот; методы исследования нуклеиновых кислот у растений; роль нуклеиновых кислот в формообразовательных процессах; влияние факторов внешней среды на нуклеиновый обмен и морфогенез у растений. Сам Конарев сделал доклад на тему «Нуклеиновые кислоты и морфогенез растений». Помимо него целый ряд докладов был сделан сотрудниками Института биологии.

Сессия отметила, что, несмотря на ряд достижений в исследованиях нуклеиновых кислот растений, их масштаб все же остается недостаточным и его нужно увеличивать. Также было обращено внимание на необходимость усиления подготовки кадров, улучшения оснащения лабораторий. Было выражено пожелание координацию научных исследований в области нуклеинового обмена у

¹⁷ и это в годы, когда слово «генетика» было почти ругательным, а связь наследственности с молекулами ДНК не все признавали!

¹⁸ и это то, что сейчас называется полиморфизмом ДНК

¹⁹ под «строением» нуклеиновой кислоты мы сейчас понимаем ее нуклеотидную последовательность

высших растений поручить Институту биологии БФ АН СССР.

В декабре 1958 г. Бюро Отделения биологических наук объявило благодарность организаторам той Сессии, издав соответствующий Приказ, подписанный академиком-секретарем Отделения биологических наук АН СССР академиком Энгельгардтом.

По завершения той Сессии последовала плановая работа, в ходе которой выполнялись намеченные исследования нуклеиновых кислот растений. Официально велась работа по проблеме «Молекулярная биология». При этом, помимо фундаментальных результатов, были разработаны биохимические, гистохимические методы исследований нуклеинового обмена у растений. Ближе к делу шла также подготовка к проведению следующей такой Сессии, намеченной на 1962 г. Однако в тот период в Уфе произошли события, которые нельзя обойти вниманием.

При этом здесь нужно немного отвлечься и вспомнить, что Хрущев 8 августа 1961 г. вновь ненадолго назначил Лысенко на должность Президента ВАСХНИЛ и отстранил его от президентства 5 апреля 1962 г. уже окончательно «по состоянию здоровья». Но за тот короткий срок повторного пребывания Лысенко у власти в Уфе произошло судьбоносное событие. Так, вскоре после назначения Лысенко, Приказом по БФ АН СССР №210²⁰ в §6 Конарев 20 октября 1961 г. был освобожден от должности директора Института биологии БФ АН СССР с аналогичной формулировкой «по состоянию здоровья», хотя он им обладал отменным. В том же приказе §7 гласил о назначении временно исполняющим обязанности директора Института Ученого секретаря А.В.Доброва, которого в декабре 1961 г. уже в статусе полноценного директора сменил представитель агробиологического направления²¹ тоже фронтовик, как и Конарев, к.с.-х.н. В.К.Гирфанов²², возглавлявший Институт вплоть до своей кончины в мае 1980 г. и при этом в 1975 – 1979 гг. занимавший также пост Председателя Верховного Совета Башкирской АССР.

Конечно, БФ АН СССР не находился в подчинении Президента ВАСХНИЛ, но следует принять во внимание, что Лысенко вновь на короткий период опять стал всесильным (пусть даже не настолько как прежде) и можно допустить, что он так продолжил расправляться с соратниками Вавилова и, в

частности, с Конаревым, являвшимся не прямым, но учеником Вавилова. К тому же к тому времени академиком-секретарем Отделения биологических наук, в ведении которого находился Институт биологии БФ АН СССР, стал опять соратник Лысенко академик Н.М.Сисакян, выступивший на той самой сессии ВАСХНИЛ 1948 г. с гневной отповедью менделистам-морганистам. Сейчас остается только гадать - так ли все было со сменой директоров Института биологии БФ АН СССР, но если сопоставить даты, то, возможно, совпадения этих событий в Уфе с управленческими решениями в столице отнюдь неслучайны и между ними определенно есть связь.

Через несколько месяцев после всех тех событий осени и зимы 1961 г. 5 марта 1962 г. решением Президиума БФ АН СССР в составе Института биологии на базе организованной в 1957 г. Конаревым в его бытность директором Института лаборатории нуклеинового обмена был образован отдел биохимии и цитохимии, руководство которым было возложено на Конарева.

В таком статусе Конарев с коллегами принимали в Уфе Вторую научную конференцию по нуклеиновым кислотам растений, организованную по инициативе Отделения биологических наук АН СССР, и состоявшуюся 23 – 25 ноября 1962 г. В ней приняли участие около 200 человек из 14 областей и Союзных республик СССР. По ее итогам Конарев также дал информацию в журнале «Известия Академии наук СССР» в разделе «Хроника» [Конарев (Konarev), 1963]. Как и предыдущая, эта конференция началась с большого обзорного доклада Белозерского на тему «Основные направления в изучении нуклеиновых кислот». Доклад Конарева был посвящен обзору работ о состоянии нуклеиновых кислот в клетке и их роли в обмене веществ и морфогенезе растений. С большим интересом были заслушаны доклады М.С.Одинцовой, О.Н.Кулаевой, И.С.Кулаева, Р.Г.Бутенко, причем два последних докладчика стали в будущем членами-корреспондентами АН СССР. Конференция показала, что за прошедшие четыре года после первой такой конференции произошло заметное увеличение масштаба работ по нуклеиновым кислотам растений. Было принято решение просить Отделение биологических наук АН СССР и Башкирский филиал АН СССР провести третью подобную конференцию в 1965 г. Однако состоялась Третья научная конференция по нуклеиновым кислотам растений только в 1966 г., и за это время что называется «утекло немало воды», к чему ниже перейдем.

В Третьей конференции участвовало свыше 180 научных работников, из которых более ста прибыли из других городов, в том числе из Москвы (43 человека), Алма-Аты (десять), Казани (девять), Баку (шестеро), Ленинграда (пятеро), Горького

²⁰ Научный архив Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Ф.4. Оп.4 Б.8. Л.25

²¹ согласно сведениям о нем в Рувики и Википедии

²² работавший в то время Заместителем председателя Президиума БФ АН СССР по научным вопросам

(пятеро), Ташкента (четверо), Минска (трое), Киева (трое), Душанбе (трое) и из других мест. Было сделано 57 докладов по следующим вопросам: нуклеиновые кислоты в онтогенезе растений; нуклеиновые кислоты пластид; нуклеиновые кислоты и нуклеопротеиды ядра; нуклеотиды и нуклеотидпептидные производные; влияние экологических факторов на метаболизм нуклеиновых кислот; физиологически активные вещества и нуклеиновые кислоты; микроэлементы и нуклеиновые кислоты; действие ионизирующих излучений и других факторов на нуклеиновые кислоты; методы исследования нуклеиновых кислот растений.

Четвертой подобной конференции в Уфе в связи с отъездом Конарева не последовало и только спустя полтора десятилетия один из учеников Конарева Ш.Я.Гилязетдинов, будучи в то время Заведующим Отделом биохимии и цитохимии БФ АН СССР, организовал в 1982 г. крупное рабочее совещание «Геном растений», на которое также съехались участники из разных мест Советского Союза, но это уже другая история.

Возвращаясь в начало 1960-х гг., нужно заметить, что Хрущев неоднократно по разным поводам нападал на Академию наук, чему мы уделили внимание в статье, посвященной 300-летию Российской академии наук [Вершинина и др. (Vershinina et al.), 2024]. Так, в апреле 1961 г. Хрущев в очередной раз угрожал распустить АН СССР, на что Президент АН СССР А.Н.Несмеянов вынужден был сказать: «Ну что же Петр Великий открыл Академию, а Вы ее закроете». В итоге Несмеянов написал заявление о сложении с себя полномочий Президента 4 мая 1961 г., а 19 мая 1961 г. Общее собрание его отставку приняло. Все же в начале 1960-х гг. Хрущев своим волюнтаристским решением в том числе «руками» самой Академии приступил к ликвидации ее региональных филиалов. В частности, на основании Постановления Совета Министров СССР №436 от 11.04.1963 г. 3 мая 1963 г. вышло Распоряжение Президиума АН СССР №55-555 о прекращении деятельности региональных филиалов Академии и передачи части институтов в ведение университетов. Готовясь выполнить данное решение Партии и Правительства, Башкирский государственный университет, заслушав и обсудив доклад директора Института биологии Гирфанова 26 сентября 1963 г., принял соответствующее решение, в том числе, ссылаясь на Постановление ЦК КПСС «О мерах по дальнейшему развитию биологической науки и укреплению ее связи с практикой» от 9 января 1963 г. В том Решении БашГУ был отмечен ряд моментов и, в частности, говорилось о подаче прошения в Министерство высшего и среднего специального образования РСФСР создать при кафедре биохимии и

цитохимии²³ биологического факультета проблемную лабораторию по биохимии и цитохимии нуклеиновых кислот растений на базе отдела биохимии и цитохимии Института биологии в пределах штата под единым руководством зав. кафедрой биохимии и цитохимии профессора Конарева В.Г.

21 ноября 1963 г. последовало Распоряжение Президиума АН СССР «О мероприятиях в связи с прекращением деятельности Башкирского, Карельского и Казанского филиалов АН СССР» и процесс окончательно пошел, завершившись к Новому году. Тогда с 1 января 1964 г. в составе АН СССР в Уфе остались лишь два учреждения гуманитарного профиля, а остальные научные учреждения ликвидируемого БФ АН СССР были «розданы» по ВУЗам и другим профильным организациям. При этом Институт органической химии и Институт биологии, включая отдел биохимии и цитохимии, были переданы в ведение Башкирского государственного университета. При этом Отдел биохимии и цитохимии с января 1964 г. был непосредственно подчинен ректорату БашГУ, а с 1965 г. включен в структуру Университета, что спустя несколько лет оказалось крайне важным для будущей судьбы нашего Отдела/Института.

Осенью 1964 г. период хрущевского правления в стране закончился и спустя некоторое время стали восстанавливаться региональные филиалы АН СССР в прежнем и даже в большем объеме. Так, Постановлением Совета Министров СССР №831 от 5 сентября 1967 г. за подписью его Председателя А.Н.Косыгина в состав БФ АН СССР с 1 января 1968 г. возвращались выведенные из него институты со следующей формулировкой обоснования тех действий - «... приняв предложение Государственного комитета Совета Министров СССР по науке и технике, Совета Министров РСФСР и Академии наук СССР ...». Во исполнение того Постановления №831 Министр высшего и среднего специального образования РСФСР В.Н.Столетов издал Приказ №421 от 14 сентября, в котором устанавливался порядок такой передачи из ведения Министерства высшего и среднего специального образования РСФСР Института органической химии, Института биологии, Отдела биохимии и цитохимии Башкирского государственного университета в ведение Академии наук СССР.

Понятно, что процесс восстановления всего Башкирского филиала не мог быть быстрым и бюрократические процедуры должны были занять определенное время. Причем вхождению конкретно

²³ кафедра биохимии и цитохимии в БашГУ к тому времени уже функционировала и руководил ею как раз Конарев

Отдела биохимии и цитохимии в БФ АН СССР в виде отдельной структурной единицы Филиала способствовали различные обстоятельства. Так, Сисакяна на посту академика-секретаря Отделения биологических наук АН СССР с 1963 г. уже не было, и в том же 1963 г. было организовано новое Отделение биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР, академиком-секретарем которого стал академик М.М.Шемякин, а его заместителем академик Белозерский, который, напомним, был научным консультантом по докторской диссертации Конарева и хорошо знал работы Отдела, в том числе приезжая в Уфу на выездные заседания Отделения, о которых выше шла речь. И в списке учреждений, которые нужно было вернуть в стены Академии, выходит, уже в проекте фигурировал и наш Отдел биохимии и цитохимии, к чему Конарев так или иначе, несомненно, был причастен. Хотя бы уже потому, что при передаче подразделений БФ АН СССР в состав БашГУ сумел осенью 1963 г. оформить независимый от Института биологии статус Отдела, добившись его прямого подчинения ректорату. Вне всякого сомнения, что предполагалось, что именно Конарев будет руководителем Отдела биохимии и цитохимии уже в системе Академии наук, поскольку таковым в стенах БашГУ он и руководил.

Однако к моменту восстановления БФ АН СССР Конареву поступило предложение вернуться в ВИР, где он как раз начинал свою научную карьеру и совершенно не удивительно, что он его в начале 1967 г. принял, став позднее членом-корреспондентом, а затем и академиком ВАСХНИЛ (РАСХН). Вот как сам Конарев описывает ту ситуацию в своей «Научной биографии...» - «А причины возвращения в ВИР состояли в следующем. После длительной разрушительной «деятельности» лысенковщины в генетике и сельскохозяйственной науке Правительство решило возродить вавилонские идеи в ВИРе, для чего понадобилось вернуть в Институт старые кадры и тех, кто мог быть полезен в этом деле. Из лаборатории биохимии, где я был аспирантом, хорошо знавшая меня профессор Мария Ивановна Смирнова-Иконникова, а также бывший директор ВИРа Иоганн Гансович Эйхфельд, приглашавший меня в ВИР после демобилизации, предложили Дмитрию Даниловичу Брежневу мою кандидатуру». При этом Конарев упоминает, что это вызвало недовольство в Башкирском обкоме, но «ЦК КПСС все уладил в пользу Всесоюзного института растениеводства имени Н.И.Вавилова». Конарев пишет также, что расставаться с Башкирией ему было жаль еще и потому, что здесь ему оказали большую честь — в 1965 г. присвоили почетное звание «Заслуженного деятеля науки Башкирской АССР». При этом Конарев вспоминает, что Председатель Президиума восстановленного БФАН СССР

С.Р.Рафиков уговаривал его вернуться²⁴, «но чувство долга перед Николаем Ивановичем Вавиловым победило».

Здесь нужно заметить, что предложение вернуться в ВИР поступило Конареву именно в то время не случайно, поскольку на посту директора ВИР в 1966 г. Д.Д.Брежнев сменил сторонника Лысенко И.А.Сизова. Сам И.А.Сизов 31 октября 1961 г. в период второго восшествия во власть Лысенко сменил боровшегося с последним П.М.Жуковского, который также в связи с «плохим здоровьем» попросил освободить его от этой должности, а чуть раньше он перестал быть академиком-секретарем Отделения земледелия ВАСХНИЛ. Так, смены руководства в ВИР и в ВАСХНИЛ, произошедшие осенью 1961 г., по всей видимости, были связаны с тем, что Лысенко, вновь став Президентом ВАСХНИЛ, начал устранять своих противников, что случайным совпадением дат навряд ли можно назвать. Тем более, что подобное имело место и в Уфе, что только подтверждает сделанное предположение.

Несмотря на отъезд Конарева процесс восстановления (точнее, фактически *de novo* организации) Отдела биохимии и цитохимии в составе обновленного БФ АН СССР было уже не остановить и его возглавил ученик Конарева - Р.Р.Ахметов, сумевший сохранить Отдел, в том числе благодаря Рафикову, который, по словам Ахметова, вместе с Белозерским и тоже биологом академиком А.Л.Курсановым «много труда и дипломатического умения вложили в сохранение Отдела биохимии и цитохимии в составе восстановленного БФАН СССР, или было сделано невероятное: отдел стал самостоятельным научным учреждением БФАН СССР с собственным научным направлением» [Ахметов, 2002]. При этом Отдел биохимии и цитохимии оказался под научно-методическим руководством Отделения биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений.

Таким образом, организованный Конаревым отдел биохимии и цитохимии, оказавшийся решением местного Президиума БФ АН СССР в 1962 г. всего лишь одним из подразделений Института биологии и в таком виде влившийся в БашГУ, но ставший функционировать в нем отдельно от Института биологии, вышел из Университета в 1968 г. уже вполне самостоятельным научным учреждением в составе БФ АН СССР в ранге

²⁴ В связи с восстановлением Башкирского филиала для укрепления кадров предполагалось выделение целевых вакансий для избрания в члены АН СССР и с высокой вероятностью таковая могла быть «под Конарева» и тогда бы даже раньше он мог стать членом-корреспондентом АН СССР, а потом непременно академиком, но история, как известно, не имеет сослагательного наклонения.

Института, и лишь за малочисленностью, названный Отделом. Отделы в ранге Институтов в те годы были весьма распространенным явлением для региональных филиалов АН СССР и только в Уфе таковых долгое время было три – кроме Отдела биохимии и цитохимии, еще Отдел физики и математики, Отдел экономических исследований.

На этом Уфимский период научной работы Конарева закончился, тем не менее, уехав из Уфы, Конарев продолжал интересоваться делами своих учеников, в том числе, будучи как руководителем, так и со-руководителем целого ряда (шестнадцати)

кандидатских диссертаций уфимцев, а также консультантом по докторским, публикуясь вместе с ними по вопросам гетерозиса и другим направлениям.

Завершая данную статью, хочется коснуться еще одного момента. Не случайно говорится «талантливый человек талантлив во всем» и чтобы подтвердить, что эта фраза в полной мере относится к Василию Григорьевичу стоит еще отметить его талант настоящего художника, проявившийся в написании картин, и одной из них служит башкирский пейзаж с видом на реку (рис. 3).



Рис. 3. Башкирский пейзаж с видом на реку. (масло, холст, худ. В.Г.Конарев) Фоторепродукция картины любезно предоставлена его сыном Ал.В.Конаревым
Fig. 3. Bashkir landscape with a view of the river. (oil on canvas, art. V.G.Konarev). The photoreproduction of the painting was kindly provided by his son Al.V.Konarev

Заключение

Академик РАСХН Василий Григорьевич Конарев прожил яркую многогранную жизнь. При этом наиболее ярко его талант организатора науки проявился в Уфе, а также и в Санкт-Петербурге, в который он вернулся после долгого (четвертьвекового) отсутствия в 1967 г., не просто возглавив молекулярно-биологические исследования в ВИРе, а, по сути, начав их. Почему считаем возможным особо выделить именно Уфу – время в середине 1950-х гг. в биологической науке для занятий нуклеиновыми кислотами было непростое. Были еще свежи в памяти у многих последствия Августовской сессии ВАСХНИЛ, разгромившей

отечественную не только генетику, но и во многом надолго поставившей «крест» на прочих современных направлениях исследований в биологии, в которых не могло быть движения вперед без понимания работы генов и соответственно без изучения нуклеиновых кислот. И в этих условиях продолжавшей почти господствовать агробиологической науки открыть лабораторию нуклеинового обмена и провести три грандиозных Всесоюзных совещания по проблемам нуклеиновых кислот растений в связи с вопросами морфогенеза с очень большим и по нынешним временам числом участников, на это нужен был и талант и даже мужество. Само собой и

организаторские способности нужно было иметь. Всем этим Василий Григорьевич был наделен сполна.

Причем проводимые под руководством Конарева исследования в Уфе официально относились к молекулярно-биологической проблематике, в те годы признаваемой далеко не всеми. С отъездом Конарева в 1967 г. в тогдашний Ленинград исследования в этой области его учениками были продолжены, но можно не сомневаться, что не уедь тогда Василий Григорьевич – они бы развивались интенсивнее. При этом отстранение Конарева от руководства Институтом биологии привело к тому, что со временем появилось новое учреждение в виде Отдела биохимии и цитохимии, проводящего исследования в области передовой физико-химической биологии. Именно Конаревым в Уфе заложены и первоначальная приборная база (были приобретены электронный микроскоп, ультрацентрифуга, спектрофотометр СФ-4, аппарат Варбурга, другое оборудование) и разработаны методические подходы, а также привнесен академический стиль работы, ставшие надолго основой для коллективов лаборатории, Отдела, а потом и Института в их работе в области биохимии, цитохимии, молекулярной биологии, генетики, физиологии растений и еще ряда направлений, что позволяет нам бережно хранить память о нем.

Вне всякого сомнения, что память о Василии Григорьевиче чтут и в ВИРе, неким свидетельством чему может в том числе служить статья в данном номере журнала *Biomics* сотрудников ВИРа И.Н.Анисимовой и соавт. [Анисимова и др. (Anisimova et al.), 2026], посвященная запасным белкам семян подсолнечника, чему Конарев в свое время также уделял немало внимания. Еще одна интересная статья, присланная в данный номер журнала, посвященный памяти Василия Григорьевича Конарева, подготовлена его младшим сыном д.б.н. Ал.В.Конаревым [Конарев (Konarev), 2026]. К сожалению, его старший сын также д.б.н., проф. А.В.Конарев чуть более года назад ушел из жизни, оставив о себе добрую память и множество опубликованных трудов. Недавно его младший брат с коллегами подготовили мемориальную статью [Конарев и др. (Konarev et al., 2025)], посвященную памяти А.В.Конарева, в которой он предстает всесторонне талантливым человеком, прекрасным исследователем. В связи с темой данной статьи можно констатировать, что, помимо научных изысканий, Василий Григорьевич вместе с супругой Идой Адольфовной воспитали двух замечательных сыновей, продолживших дело отца, и это еще одна безусловно положительная характеристика академика В.Г.Конарева, поскольку он сумел привить им любовь к науке и ко всеми нами любимой растительной тематике.

Мысленно возвращаясь в Уфу, надо сказать, что организованная при директорстве Конарева в 1957 г. в составе Института биологии лаборатория нуклеинового обмена, преобразованная в 1962 г. решением Президиума БФ АН СССР в отдел биохимии и цитохимии, оказавшийся одним из подразделений Института биологии и в таком виде влившийся 1 января 1964 г. в Башгосуниверситет, вышел из него согласно Постановления Совета Министров СССР №831 от 5 сентября 1967 г. за подписью его Председателя А.Н.Косыгина, став с 1 января 1968 г. самостоятельным научным учреждением в составе обновленного БФ АН СССР в ранге Института с собственной тематикой, и лишь за малочисленностью, названный Отделом биохимии и цитохимии, переименованным спустя много лет во времена директорства В.А.Вахитова²⁵ при поддержке Председателя Президиума Уфимского научного центра РАН академика Р.И.Нигматулина в 1999 г.²⁶ в Институт биохимии и генетики, коим остается и поныне.

Таким образом, благодаря усилиям в первую очередь самого В.Г.Конарева, а также его старших товарищей и ближайших соратников, в 2027 г. наш Институт будет отмечать сразу несколько круглых юбилейных дат – 60 лет с момента его официального утверждения самостоятельным учреждением и 65 лет со дня формирования отдела биохимии и цитохимии, провозвестником которого 70 лет назад явилась лаборатория нуклеинового обмена.

Безусловно, нынешний Институт биохимии и генетики по тематике исследований сильно отличается от того Отдела и тем более от той лаборатории, что были образованы много лет назад. Объектами современных исследований сотрудников Института уже давно, помимо растений, служат представители всех уровней генетической сложности: отдельные вирусы, почвенные бактерии, фитопатогенные грибы, различные животные организмы, включая человека, а также синтетическая ДНК. При этом основным объединяющим началом почти всех проводимых нами исследований являются нуклеиновые кислоты – ДНК, РНК и их короткие фрагменты в виде олигонуклеотидов, в том числе искусственно синтезируемые и несущие разнообразные модификации отдельных нуклеотидов. При этом все большую роль в проводимых нами

²⁵ Соруководителями кандидатской диссертации Вахитова, защищенной им в 1977 г. на Диссертационном совете ВИРа, были Конарев и Гилязетдинов.

²⁶ когда и численность выросла приблизительно в 5 раз от изначальной, превысив на тот момент 100 штатных единиц

геномных исследованиях начинает играть биоинформатика, без которой современная молекулярная биология и молекулярная генетика, да и многие другие биологические дисциплины просто немислимы.

Благодарности: Выражаю свою признательность заведующей Научным архивом Уфимского федерального исследовательского центра РАН Л.М.Гиниятуллиной и архивариусу Ф.Ф.Кумушкужиной, а также сыну В.Г.Конарева Ал.В.Конареву за любезно предоставленные фотографии, д.б.н. И.Н.Анисимовой,

И.В.Котелкиной и Ю.Е.Плаховой за архивные сведения, касающиеся кадровых вопросов в ВИРе.

Конфликт интересов: А.В.Чемерис является заместителем главного редактора данного журнала 'Biomics', но это не повлияло на процесс рецензирования и на принятие окончательного решения.

Рукопись получена редакцией 10 марта 2026 г.

Принята к публикации 26 марта 2026 г.

Литература

1. Анисимова И.Н., Васипов В.В., Гаврилова В.А. Запасные белки семян подсолнечника: теоретические и прикладные аспекты. *Biomics*. 2026. 18(1). 46-64. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-4
2. Ахметов Р.Р. С открытой душой и добрым сердцем. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан*. 2002. 7(2). 44-45.
3. Вахитов В.А., Чемерис А.В. Уфимский ствол. *Аграрная Россия*. 2015. (11). 7-13.
4. Вершинина З.Р., Матниязов Р.Т., Чемерис А.В. Триста лет Российской академии наук и иже с ней. *Biomics*. 2024. 16(1). 61-137. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2024-7
5. Гарафутдинов Р.Р., Чемерис А.В. «Российский след» в ранних исследованиях нуклеиновых кислот. *Biomics*. 2019. 11(3). 266-281. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-25
6. Конарев Ал.В. Циклический ингибитор трипсина из семян подсолнечника SFTI-1: структура, практическое применение и возможное происхождение. *Biomics*. 2026. 18(1). 23-45. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-3
7. Конарев Ал.В., Шеленга Т.В., Керв Ю.А. и др. В память о профессоре Алексее Васильевиче Конареве: ученом и человеке. *Vavilovia*. 2025. 8(1). 24-38. DOI: 10.30901/2658-3860-2025-1-o2
8. Конарев В.Г. Научная сессия по нуклеиновым кислотам растений. *Известия АН СССР. Сер. Биологическая*. 1959. (4). 631-634.
9. Конарев В.Г. Вторая научная конференция по нуклеиновым кислотам растений. *Известия АН СССР. Сер. Биологическая*. 1963. (2). 331-334.
10. Конарев В.Г. Научная биография с воспоминаниями о прошлом. ВИР. СПб., 2004. 140 с.
11. Конарев В.Г., Сидорова В.В., Конарев А.В. Молекулярно-биологические исследования генофонда культурных растений в ВИРе (1967-2007 гг.). 2-е изд., доп. СПб. 2007. 137 с.
12. Сидорова В.В., Блинова Н.М. Василий Григорьевич Конарев [Библиогр. указ.]. СПб. : ВИР. 2000. 55 с.

References

1. Akhmetov RR. With an open soul and a kind heart. *Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan*. 2002. 7(2). 44-45. (In Russian)
2. Anisimova IN, Vasipov VV, Gavrilova VA. Sunflower seed storage proteins: theoretical and applied aspects. *Biomics*. 2026. 18(1). 46-64. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-4 (In Russian)
3. Garafutdinov RR, Chemeris AV. "Russian traces" in early nucleic acids research. *Biomics*. 2019. 11(3). 266-281. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-25 (In Russian)
4. Konarev AIV. Sunflower seed cyclic trypsin inhibitor SFTI-1: structure, practical applications and possible origin. *Biomics*. 2026. 18(1). 23-45. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-3 (In Russian)
5. Konarev AIV, Shelenga TV, Kerv YuA et al. In memory of Professor Alexey V. Konarev: the Scientist and the Man. *Vavilovia*. 2025. 8(1). 24-38. DOI: 10.30901/2658-3860-2025-1-o2 (In Russian).
6. Konarev VG. Scientific session on plant nucleic acids. *Izvestia of the USSR Academy of Sciences. Ser. Biol*. 1959. (4). 631-634.
7. Konarev VG. The second scientific conference on plant nucleic acids. *Izvestia of the USSR Academy of Sciences. Ser. Biol*. 1963. (2). 331-334.
8. Konarev VG. Scientific biography with memories of the past. VIR. SPb. 2004. 140 P. (In Russian)
9. Konarev VG, Sidorova VV, Konarev AV. Molecular biological studies of the gene pool of cultivated plants in VIR (1967-2007). 2nd ed. SPb. 2007. 137 P. (In Russian)
10. Sidorova VV, Blinova NM. Vasily Grigorievich Konarev [Bibliographic index]. St. Petersburg, : VIR. 2000. 55 P.
11. Vakhitov VA, Chemeris AV. Ufa trunk. *Agrarian Russia*. 2015. (11). 7-13. (In Russian)
12. Vershinina ZR, Matniyazov RT, Chemeris AV. Three hundred years of the Russian Academy of Sciences and others like it. *Biomics*. 2024. 16(1). 61-137. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2024-7 (In Russian)



Мои встречи с В.Г.Конаревым в узком кругу

А.В. Чемерис

Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН
Российская Федерация, 450054, Уфа, пр. Октября, 71
E-mail: chemeris@anrb.ru

Резюме

У меня в жизни было две встречи с академиком РАСХН, директором-организатором нашего Отдела биохимии и цитохимии БФ АН СССР (ныне Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН) Василием Григорьевичем Конаревым, произошедшие, что называется, в узком кругу. Первая состоялась в Уфе в гостинице «Россия» в июле 1982 г., а вторая - спустя почти два десятилетия в Санкт-Петербурге в декабре 2000 г. у него дома, куда я пришел, чтобы вручить Василию Григорьевичу поздравительные адреса из Уфы в связи с его 85-летием, а также доставить вкусные подарки. На обеих встречах присутствовала его жена Ида Адольфовна. На первую нашу встречу с собой меня взял тогдашний заведующий Отделом биохимии и цитохимии ученик Конарева Ш.Я.Гилязетдинов. Вторая встреча произошла благодаря тому, что я был отправлен в командировку в Санкт-Петербург, в ВИР другим учеником Конарева - директором уже Института биохимии и генетики В.А.Вахитовым (у которого соруководителем кандидатской диссертации, в свою очередь, был Ш.Я.Гилязетдинов) с заданием, в том числе, навестить В.Г.Конарева.

Ключевые слова: В.Г.Конарев, академик РАСХН, Почетный академик Академии наук Республики Башкортостан, геном растений, пшеница

Цитирование: Чемерис А.В. Мои встречи с В.Г.Конаревым в узком кругу. *Biomics*. 2026. Т.18(1). С.13-22. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-2

© Автор, А.В.Чемерис, 2026

My meetings with V.G.Konarev in a narrow circle

A.V. Chemeris

Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
71 Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054, Russian Federation
E-mail: chemeris@anrb.ru

Resume

In my life, I had two meetings in narrow circle with an academician of the Russian Academy of Agricultural Sciences, the organizing director of our Department of Biochemistry and Cytochemistry of the Bashkirian Branch of the Academy of Sciences of the USSR (now the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences) Vasily Grigoryevich Konarev. The first one took place in Ufa at the hotel "Rossiya" in July 1982, and the second one took place almost two decades later in St. Petersburg in December 2000 at his home, where I came to present Vasily Grigoryevich with congratulatory addresses from Ufa in connection with his 85th birthday, as well as deliver delicious gifts. His wife Ida Adolfovna attended both meetings. At the first meeting, the then head of the Department of Biochemistry and Cytochemistry, a disciple of V.G.Konarev, Sh.Ya.Gilyazetdinov, took me with him. The second meeting took place due to the fact that I was sent on a business trip to St. Petersburg, to the VIR by another of disciple of V.G.Konarev, the director of the Institute of Biochemistry and Genetics, V.A.Vakhitov (who is also a disciple of Sh.Ya.Gilyazetdinov), with a mission, including to visit V.G.Konarev.

Keywords: V.G.Konarev, Academician of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Honorary Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, plant genome, wheat

Citation: Chemeris A.V. My meetings with V.G.Konarev in a narrow circle. *Biomics*. 2026. V.18(1). P.13-22. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-2 (In Russian)

© The Author, A.V. Chemeris, 2026

В статьях, посвященных памяти какого-либо человека, часто вспоминают некие интересные жизненные ситуации с ним связанные. И у меня в жизни было две таких встречи с академиком ВАСХНИЛ и затем уже РАСХН, директором-организатором нашего Отдела биохимии и цитохимии БФ АН СССР (тогда только на правах Института, а ныне Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН) Василием Григорьевичем Конаревым, произошедшие, что называется, в узком кругу. Но сначала о том, что нашей первой встрече предшествовало.

В начале июля 1982 г. Отделом биохимии и цитохимии БФ АН СССР было проведено Всесоюзное рабочее совещание «Геном растений, структура, экспрессия и модификация». В его работе приняли участие ведущие специалисты по этим направлениям из многих регионов страны, включая ряд союзных республик. Среди участников был и ученый секретарь Межведомственного Совета по физико-химической биологии и биотехнологии к.х.н. О.В.Старовский, о котором еще пойдет речь.



Рис. 1. Участники Всесоюзного рабочего совещания «Геном растений, структура, экспрессия и модификация» на крыльце одного из корпусов БФ АН СССР, Уфа, июль 1982 г. О.В.Старовский стоит в первом ряду с блокнотом в руке. В первом ряду крайний справа тогдашний директор Отдела Ш.Я.Гилязетдинов. В третьем ряду крайние справа предыдущий и будущий директора нашего Отдела/Института Р.Р.Ахметов (самый крайний) и В.А.Вахитов Автор данной статьи стоит в третьем ряду слева и может быть идентифицирован по еле заметным очкам на переносице.
Fig. 1. Participants of the All-Union workshop "Plant genome, structure, expression and modification" on the porch of one of the buildings of the Bashkirian Branch of the Academy of Sciences of the USSR, Ufa, July 1982. O.V.Starovsky stands in the first row with a notebook in his hand. In the front row, on the far right, the then director of the Department, Sh.Ya.Gilyazetdinov. In the third row, the previous and future directors of our Department and the Institute are on the far right - R.R.Akhmetov (the most extreme) and V.A.Vakhitov, the author of this article stands in the third row from the left and can be identified by the faint glasses on the bridge of his nose.

Так случилось, что В.Г.Конарев¹ в том совещании участие принять не смог, потому что у него, видимо, были запланированы иные дела и встречи, в том числе на его родине в селе Голубовка Оренбургской области, откуда он вместе с супругой Идой Адольфовной вскоре после завершения вышеупомянутого совещания оказался проездом в Уфе.

* * *

После успешного проведения того совещания многие сотрудники ушли в отпуска, либо разъехались по экспедициям и потому в Отделе было совсем мало народу. И вот мне где-то в середине июля днем по внутреннему телефону позвонил Шамиль Ямилович и сказал, что в Уфу прибыл Конарев с супругой и нужно их в гостинице навестить. Видимо, Гилязетдинов посчитал, что одному ему идти как-то неудобно и для выражения большего почтения нужно взять с собой кого-то еще, хотя он сказал, что возможно туда сможет подойти А.М.Ямалеев – в тот момент ст.н.с. лаборатории генетики нашего Отдела. Я ни тогда, ни позже не спрашивал Шамиля Ямиловича почему он на мне остановил свой выбор, видимо, посчитав, что имею некое право его сопровождать в том посещении крупного ученого, тем более, что двумя неделями ранее я уже общался с разными академиками, приезжавшими на то самое совещание. Гилязетдинов, видимо, счел, что компанию я им не испорчу и разговор поддержать смогу. Хотя всего-то я был тогда начинающим младшим научным сотрудником и уже работал в лаборатории В.А.Вахитова, которую Гилязетдинов незадолго до этого выделил из своей. Однако, несмотря на мой такой низкий официальный статус, на мне лежала ответственность по Отделу за заказы импортных реактивов, зарубежного оборудования и даже за подписку на иностранные научные журналы, для чего требовалась инвалюта так называемой первой категории, приходящая в БФ АН СССР различными путями из разных источников, одним из которых после того совещания стал Межведомственный Совет по физико-химической биологии и биотехнологии. Наш Отдел был включен в соответствующую программу и сразу по завершению того совещания потребовалось очень быстро подготовить и отправить в Москву заявки на импортное оборудование и реактивы. О.В.Старовский объяснил, какие формы заявок нужно подготовить с указанием фирм-производителей, каталожных номеров заказываемого оборудования, включая комплектующие, а в случае реактивов еще и годов выпуска используемых для заказа каталогов с конкретными страницами, где нужный реактив упоминался, что было нужно для итоговой проверки в Москве и составления общей заявки. Естественно, никакого интернета еще не было и в помине и потому такие каталоги с прайс-листами нужно было иметь, но с этим проблем как

раз не было, поскольку, вскоре после того, как поступив на работу в Отдел, я стал ими обзаводиться. Нужно было еще знать действующий курс рубля по отношению к разным валютам, и периодически в газете «Известия» такие курсы публиковались, и у меня всегда над рабочим столом висела такая свежая вырезка из газеты, поскольку инвалюту могли дать в любое время года.

Сотрудники Отдела, имеющие отношение к выполнению заданий по той программе, составили свои списки-пожелания реактивов, которые мне пришлось привести в соответствие с каталогами, осуществить выбор таковых, учитывая различную стоимость и размеры фасовок у разных фирм, а окончательную сумму определял Гилязетдинов. По соответствующим формам заявок было заказано и некоторое импортное оборудование, которого нам остро не доставало. Все это я успел сделать в кратчайшие сроки. На следующий год оборудование, а также реактивы стали приходиться как мы их заказывали, и нашему Отделу был присвоен номер 35 (спустя несколько лет поменявшийся на 36) и до сих пор у нас сохранились некоторые непортящиеся и недоизрасходованные реактивы, на упаковках которых можно увидеть те номера. Получая реактивы в Москве, мы переправляли их в Уфу обычно железнодорожным транспортом. И так продолжалось до 1990 г., благодаря чему мы смогли основательно пополнить тогда свой арсенал дефицитных реактивов. Дело в том, что в те годы в Академии наук для всех существовала система заказов реактивов и оборудования, в том числе импортных, через Центракадемнаб по их каталогам, которые были очень скудными и содержали лишь самые основные реактивы. И поступали они на наш склад БФ АН СССР с большой задержкой или даже не поступали вовсе. А для проведения исследований по физико-химической биологии нужен гораздо больший спектр реактивов и биопрепаратов, поставляемых, в том числе, на холоду, что стало для нас возможным благодаря другой системе заказов через Межведомственный совет, и это была некая привилегия, поскольку далеко не все Институты могли получать реактивы таким образом. Можно сказать, что проведение в Уфе того совещания и приглашение на него Ш.Я.Гилязетдиновым О.В.Старовского сыграло очень важную роль в развитии исследований в нашем Отделе/Институте и однозначно подняло их на более высокий уровень. Старовский по просьбе Гилязетдинова еще не раз помогал нашему Отделу и выделением инвалюты, и уникального отечественного оборудования, а также предоставлением целевых штатных ставок.

В этой связи не могу не вспомнить еще одну ситуацию, произошедшую в феврале 1986 г., когда в Москву на совещание по организации МНТК «Биоген» был приглашен Ш.Я.Гилязетдинов. Туда же был приглашен и Председатель Президиума БФ АН СССР тогда член-корреспондент АН СССР Г.А.Толстикова.

¹ Организаторскому таланту В.Г.Конарева, ярко проявившемуся в Уфе, посвященная другая статья этого номера журнала [Чемерис (Chemeris), 2026].

Проходило это совещание в новом здании Института биоорганической химии им. акад. М.Ю.Шемякина АН СССР. Я тоже был в это время в Москве, сопровождая Гилязетдинова, поскольку он надеялся на выделение денег, а сам должен был дальше ехать в Минск, и ему нужно было мое присутствие, чтобы дать соответствующее поручение лично, а не по телефону. Так и вышло. На следующий день после того заседания утром я пришел в гостиничный номер к Шамилю Ямиловичу и он рассказал о своем разговоре со Старовским, в котором тот дал согласие на срочную подготовку заявки на импортное оборудование. Только сумму не назвал. Гилязетдинов, что называется, как его не «пытал», тот уклончиво отвечал – шлите. У нас было представление, что нам требуется закупить. Знали мы и пожелания сотрудников Института химии, возглавляемого тем же Г.А.Толстикovým. Но дело осложнялось тем, что это был уже вторник, а заявка должна быть в пятницу утром в Москве, подписанная Толстикovým как Председателем БФ АН СССР. Гилязетдинов позвонил в гостиничный номер Толстикovu и кратко обрисовал ситуацию, упомянув про хроматограф высокого давления, который как раз хотели купить сотрудники лаборатории Генриха Александровича, на что тот ему ответил, что не успеет. Точно помню, что Гилязетдинов сказал – «мои ребята успеют, нужно лишь Вам будет подписать заявку». Толстикov дал «добро». На том тот их разговор и закончился. Гилязетдинов определил сумму – 50 тысяч инвалютных рублей. Сейчас она может показаться совсем небольшой, но по тем временам это были немалые деньги, поскольку стоимость американского доллара колебалась в районе 60 копеек. При этом нынешний доллар с учетом инфляции приблизительно в три раза дешевле доллара 1986 г. и оборудование в абсолютном выражении стоило соответственно. К тому же для проведения исследований в области молекулярной биологии в качестве ежедневного или часто используемого оборудования особо дорогостоящих позиций не существовало. Самыми дорогими приборами тогда являлись электронные микроскопы, ультрацентрифуги с различными роторами и сцинтилляционные счетчики радиоактивности, но все эти приборы у нас в Отделе уже имелись. А секвенаторы ДНК были еще «ручными», рассчитанным на использование радиоактивной метки с последующим этапом радиоавтографии высушиваемого геля, при этом совсем недорогими, и мы, кстати, именно тогда такой и заказали модели Masorhog шведской фирмы LKB, на котором потом получали высококачественные результаты. Тогда же был куплен первый для Уфы ультранизкотемпературный морозильник на -86°С японской фирмы Sanyo. Вернувшись в Уфу, я тут же приступил к оформлению заявки, согласуя отдельные позиции с коллегами. В четверг после обеда заявка была отпечатана, и требовалось получить подпись Г.А.Толстикова, но к нему «пробиться» в тот момент

было нереально и тут на помощь пришли химики, но и им удалось сделать это только под самый вечер. В итоге мой однокурсник и коллега Ф.Р.Гималов² полетел ночным рейсом в Москву, чтобы утром в пятницу наверняка заявку доставить куда требовалось, а именно в тот самый Межведомственный Совет по физико-химической биологии и биотехнологии. Когда Гилязетдинов вернулся в понедельник в Уфу, то я ему доложил, что все сделали, но мне пришлось на свой страх и риск увеличить сумму до 65 тысяч, поскольку 50 тысяч не хватало, а связаться с Шамилем Ямиловичем в Минске и согласовать изменение суммы не представлялось возможным. На что он сказал – ладно. Вероятно, мы поскромничали, и можно было изначально и на 100 тысяч решиться. Но как бы то ни было – все заказанное оборудование мы получили. Спасибо Старовскому!

О.В.Старовскому также нужно выразить признательность и за то, что нашему Институту в середине 1980-х гг., помимо вакансий, были выделены две ультрацентрифуги модели Ж-62³, изготовленные в рамках конверсии, благодаря потенциалу оборонной промышленности, имевшей опыт производства подобных центрифуг для обогащения урана. Их уникальной особенностью было то, что в отличие от других центрифуг, у которых ротор насаживался на иглу привода, здесь ротор во время вращения с помощью магнитной подвески был как бы подвешен в вакууме, что при внезапном внештатном отключении электроэнергии приводило, ввиду отсутствия ощутимого трения, к крайне долгой остановке его вращения, длившейся многие часы. По счастью, такое случалось крайне редко.

Все же ультрацентрифуг надо коснуться чуть подробнее, поскольку в те годы это было очень важное оборудование для физико-химической биологии, эксплуатировавшееся подчас сутками напролет и поэтому получение нами двух ультрацентрифуг было серьезным подспорьем. Сам лично видел в разных институтах специальные центрифужные залы, в которых рядами стояли десятки различных ультрацентрифуг. У нас их было поменьше - ультрацентрифуги VAC-601 и VAC-602 производства ГДР (запомнившиеся своими не очень удачными непрозрачными пластиковыми пробирками); две аналитические ультрацентрифуги венгерского производства модели MOM 3170, в комплекте которых было и по одному препаративному ротору; препаративная ультрацентрифуга модели Spinco L2-65B американской фирмы Beckman 1971 года выпуска, безотказно прослужившая нам без малого 40

² ставший затем Ученым секретарем нашего Отдела/Института и занимавшим эту должность четверть века
³ Другое ее название - медико-биологическая левитирующая (безопорная) ультрацентрифуга К-32

лет, у которой лишь однажды во второй половине 80-х гг., благодаря финансовой поддержке все того же Межведомственного совета, была проведена замена привода ультрацентрифуги, после того как он полностью выработал свой ресурс. Посетившие наш Институт уже в наступившем тысячелетии представители в России американской фирмы-преемницы Beckman-Coulter с большим интересом ее осматривали, фотографировали, поскольку ультрацентрифуга данной модели оставалась в рабочем состоянии, возможно, единственной в мире, и они такую прежде никогда не видывали! На смену всем тем ультрацентрифугам в 2006 г. была приобретена современная ультрацентрифуга модели Optima L-8 90K фирмы Beckman-Coulter, которая сейчас одна вполне справляется со стоящими перед сотрудниками Института задачами, поскольку в молекулярно-биологических методах и подходах произошла определенная смена акцентов. При этом в физико-химической биологии до сих пор есть отдельные задачи, которые невозможно выполнить без этапов ультрацентрифугирования, и посему такая техника обязательно должна быть в арсенале исследователей. При этом, возвращаясь к тем отечественным ультрацентрифугам Ж-62 нужно сказать, что они не уступали, а во многом и превосходили западные образцы, располагая только лишь меньшим ассортиментом роторов.

Спустя несколько лет после того заказа оборудования 1986 г. уже сам академик Г.А.Толстиков поручил мне в короткие сроки подготовить заявку на сумму 400 тысяч инвалютных рублей для закупки биологического оборудования для всего Башкирского научного центра Уральского отделения АН СССР, включив в нее позиции Института экологии микроорганизмов Пермского научного центра УрО АН СССР и заочно познакомив меня с его директором будущим академиком РАН, Председателем Президиума УрО РАН, депутатом Государственной Думы В.А.Черешневым⁴, поскольку в те годы Г.А.Толстиков был также Первым заместителем Председателя УрО АН СССР. Мне даже приходилось несколько раз вечерами звонить Генриху Александровичу домой, поскольку согласовать важные моменты днем не представлялось возможным. Тогда удалось включить в заявку многие ценные приборные позиции, вместе с уже имеющимся в Уфе оборудованием практически полностью покрывающими все потребности для проведения исследований в области современной биологии. Заявку подготовили, в Москву отправили, но денег на нее выделить не успели, поскольку в стране начались деструктивные процессы, а вскоре и самого СССР не стало. Параллельно в то же время в составе большой

команды коллег я принимал участие в комплектации научным оборудованием Опытного химического завода, который должен был быть построен в Уфе (мы даже неоднократно ездили в Москву на переговоры с генпродирядчиками из Италии), но в итоге тот завод оказался перебазирован в Волгоград.

* * *

Это я несколько отвлекся от нашего визита к Конаревым, но просто хотел показать, что уже в 1982 г. я был не самый простой «мнс» и Гилязетдинов мне многое доверял/поручал, поэтому, наверное, и взял тогда с собой. К тому же Гилязетдинов был руководителем моей дипломной работы 1979 г. выполнения/защиты и мог оценить, что я с ней успешно справился при том, что он лишь очертил круг объектов и указал на методы проведения исследований⁵, предоставив мне практически полнейшую свободу действий как в экспериментальном плане (не вникая в мелкие детали), так и в написании обзора, и при описании полученных результатов, которые мы с ним, безусловно, обсуждали по ходу исследований и вносили необходимые коррективы, которых, впрочем, было совсем немного. И именно за это я очень ему признателен, поскольку Шамиль Ямилович фактически заложил во мне самостоятельность ведения научной деятельности, так как, придя после окончания ВУЗа на работу в Отдел стажером-исследователем, я вполне мог вести исследования по порученной мне теме без какого-либо кураторства⁶. Хорошую помощь в выполнении мною той дипломной работы и последовавших затем исследований оказывала Научная библиотека БФ АН СССР, получавшая в те времена множество ведущих иностранных научных журналов (к чему я тоже позже прилагал «руку») и благодаря этому имелась возможность знакомиться с исследованиями зарубежных авторов в оригинале, в том числе со статьями методического плана. Не могу при этом не

⁵ Это были гетерозисный гибрид кукурузы «Слава» и его родительские формы, а основным методом стал гель-электрофорез ядерных и цитоплазматических рибосомных РНК в полиакриламидных, низкопроцентных (и это была большая сложность) гелях с последующим их окрашиванием и денситометрированием. Причем, мне тогда даже сумели выточить тонкостенные трубки из оргстекла, к которым такие гели не «прилипали», но этот материал обладал худшей теплопроводностью.

⁶ По большому счету Учителя как такового в реальности у меня в науке не оказалось, и я был всегда самодостаточен. Причем в науке не только Учитель должен считать, что у него есть ученики, но и те должны для себя решать, что у них есть или был Учитель, что фактически требует обоюдного решения и формальности здесь не всегда работают, хотя их никто не отменял.

⁴ Наша очная встреча произошла много лет спустя в Перми, куда я приехал на конференцию

упомануть своего старшего коллегу И.А.Яхина, который в тот момент заканчивал оформление кандидатской диссертации, выполненной под руководством Гилязетдинова, и при этом давал мне ценные практические советы по гель-электрофорезу молекул рРНК, поскольку другие старшие коллеги (В.А.Вахитов и М.А.Камалетдинова) были в то время на стажировке в Москве в Институте молекулярной биологии АН СССР и в МГУ.

Итак, после окончания рабочего дня мы с Гилязетдиновым направились пешком в гостиницу «Россия»⁷, которая всего в одной остановке от нашей работы, зайдя по пути в соседний магазин и купив там несколько бутылок минеральной газированной воды «Уфимская»⁸ (было очень жарко) и бутылку сухого вина, скорее всего Алиготе⁹.

С этим грузом мы пришли в гости к Василию Григорьевичу и Иде Адольфовне в их просторный двухкомнатный номер люкс. Гилязетдинов представил им меня, сказав, что взял с собой молодого сотрудника. Скорее всего, этим он не удивил Конарева, поскольку к нему знакомиться, надо думать, приводили немало молодых сотрудников – будущих аспирантов ВИРа. Около часа спустя, вернувшись с полей, к нам присоединился А.М.Ямалеев, который также был учеником Конарева и его коллеги по ВИРу В.И.Кривченко¹⁰, а супруга Ямалеева – А.А.Ямалеева (тогда преподаватель на созданной Конаревым кафедре биохимии биологического факультета БашГУ) была ученицей самого Василия Григорьевича. Ямалеев пришел тоже не с пустыми руками, а принес еще одну бутылку аналогичного вина. Мы, что называется, у них в номере хорошо посидели, обсудив в том числе только прошедшее совещание, а также многое другое и не только в области науки и уже собрался уходить.

И тут начинается самое интересное. Василий Григорьевич так и не услышал от Гилязетдинова про меня, что, вот мол, потенциально будущий аспирант. Возможно, он подумал, что Гилязетдинов забыл, а я не

решился поднимать эту тему. И не выдержав, сам стал спрашивать у Гилязетдинова - какие планы у Алексея. На что Гилязетдинов ему ответил, что у него с работой все спорится и аспирантура ему не нужна. На том и разошлись. Конарев, видимо, так до конца и не понял - зачем к нему Гилязетдинов меня приводил. Не помню, чтобы Гилязетдинов пояснил, что больше взять было некого, а Ямалеев мог и не освободиться в тот вечер. Да и не мог он Василию Григорьевичу такого сказать, конечно же. Но и мне он ничего такого не говорил. Так что я тоже остался в неведении.

Позже, случалось, что мы встречались с Василием Григорьевичем на различных конференциях и иных мероприятиях в разных городах. Так, в частности в следующем 1983 г. была проведена подобная научная конференция «Геном растений» в Черновцах¹¹ и Конарев уже принимал в ней участие. Тогда в Черновцы съехалось много ученых со всего Советского Союза, среди которых приехало довольно много уфимцев, причем на коллективной фотографии (рис. 2 и 3) многие из них совершенно случайно оказались поблизости от Конарева.

Помимо перечисленных на фотографии уфимцев, еще участие в той конференции принимали Ш.Я.Гилязетдинов, В.А.Вахитов, И.А.Яхин и О.Ноздрин, но по непонятной причине на фотографировании они отсутствовали или на общем фото их просто не видно. Таким образом, на той конференции в Черновцах из Уфы было 11 участников и все они были из одной организации – Отдела биохимии и цитохимии БФ АН СССР и в плане единого учреждения это, возможно, было одно из самых крупных представительств, если не принимать во внимание самих хозяев - организаторов данной конференции.

Вспоминая данную конференцию в своей книге «Научная биография с воспоминаниями о прошлом» [Конарев, 2004], Конарев пишет, что академик УССР К.М.Сытник¹² в свободное от заседаний время свозил его на то место в предгорьях Карпат, где в начале августа 1940 г. был арестован Н.И.Вавилов, когда он находился там в экспедиции и собирал гербарий.

⁷ ныне «Азимут»

⁸ в те годы производилась такая, хорошая была, но сейчас, наверное, уже мало кто ее помнит

⁹ точно не помню какое вино было куплено, но выбор тогда был небогатый и Алиготе входило в обычно продаваемый ассортимент

¹⁰ с которым мне тоже довелось повстречаться на Дагестанской опытной станции ВИР в Дербенте летом 1980 г., когда помогал ученику Ямалеева Р.Ф.Исаеву в анализе урожая, одновременно пополняя нашу коллекцию семян разных видов пшениц и их сородичей эгилопсов, а потом в декабре того же года я был у Кривченко в его лаборатории в ВИРе в Пушкине

¹¹ Черновцы для биохимиков и молекулярных биологов примечательны еще и тем, что в 1905 г. в этом городе (тогда в Австро-Венгрии) родился известнейший ученый, американский биохимик Эрвин Чаргафф, открывший для молекул ДНК «правила», названные его именем, что сильно помогло Дж.Уотсону и Ф.Крику открыть двойную спираль ДНК. Однако семья Чаргаффов еще во время Первой мировой войны переехала в Вену.

¹² приезжавший, кстати, в 1982 г. в Уфу на то совещание



Рис. 2. Участники научной конференции «Геном растений» перед зданием Черновицкого Ордена Трудового Красного знамени государственного университета, в котором она проходила.

2. Participants of the scientific conference "Plant Genome" in front of the building of the Chernovtsy Order of the Red Banner of Labor State University, where it was held.



Рис. 3. Силуэты участников научной конференции «Геном растений». Использован фрагмент фотографии, где виден сам Конарев и уфимцы. 1 – В.Г.Конарев, 2 – Н.Л.Киняпина, 3 – М.С.Юмагузин, 4 - И.В.Галимова, 5 – М.И.Еркеев, 6 – А.Н.Зимницкий, 7 – А.В.Чемерис, 8 – Ф.Р.Гималов

Fig. 3. Silhouettes of the participants of the scientific conference "The plant genome". Used the fragment of the photograph showing V.G.Konarev himself and the Ufa residents.

1 – V.G.Konarev, 2 -N.L.Kinyapina, 3 – M.S.Yumaguzhin, 4 – I.V. Galimova, 5. – M.I.Erkeev, 6 – A.N.Zimnitsky, 7 – A.V.Chemeris, 8 – F.R.Gimalov

Вторая моя личная встреча с В.Г.Конаревым и произошла у них дома, когда мне было поручено его супругой в самом конце декабря 2000 г. вручить ему по случаю его 85-ти летнего юбилея

поздравительные адреса от нашего Института и от Академии наук Республики Башкортостан, Почетным академиком которой он был избран в 1991 г, а также доставить вкусные подарки в виде знаменитого башкирского меда, в том числе в самых настоящих пасечных рамках, которые я вез в Санкт-Петербург поездами с пересадкой в Москве. Те адреса были подписаны, соответственно, д.б.н., проф., академиком АН РБ В.А.Вахитовым и д.ф.-м.н., проф., академиком РАН Р.И.Нигматулиным¹³.

К тому времени я стал уже доктором наук по специальности «молекулярная биология»¹⁴ и совмещал две должности - заместителя директора Института по научной работе и заведующего лабораторией молекулярной биологии¹⁵. Причем обе мои диссертации (кандидатская и докторская) были посвящены генам и геномам диких видов пшениц и их сородичей, чему и Василий Григорьевич уделял немало внимания и поэтому нам в научном плане было о чем поговорить. Мы как раз тогда приступили к написанию рукописи по филогении пшениц, где ссылались на работы Конарева и его коллег¹⁶.

Филогенией и эволюцией пшениц мы продолжаем интересоваться и поныне, и не так давно вышла подготовленная нами обзорная публикация, основывающаяся уже на данных полногеномного секвенирования ядерных и хлоропластных геномов разных видов пшениц и эгилопсов – доноров субгеномов полиплоидных форм [Кулуев и др. (Kuluev et al., 2023)], рецензентом которой оказался старший сын Василия Григорьевича – проф. Алексей Васильевич Конарев (сам, много сделавший в данной области), и об этой своей роли (рецензента) он нам сам сообщил, высоко оценив направленную ему редакцией нашу статью.

Затронули мы с Василием Григорьевичем и вопрос о древней пшенице, поскольку в ходе той командировки в Санкт-Петербург, в ВИРе мне предоставили несколько зерновок ориентировочно двухтысячелетней давности из археологических раскопок, что представляло интерес с точки зрения где какие виды пшениц тогда возделывались. Нам потом удалось с помощью ПЦР поработать короткие

ампликоны консервативного фрагмента высококопийных генов рРНК, принадлежащих разным субгеномам¹⁷, но С.М.Бикбулатова, которая этим занималась, вскоре переключилась на преподавательскую, административную и профсоюзную деятельности и та работа продолжения, к сожалению, не имела. Но сейчас, в связи с секвенированием нами полных хлоропластных геномов целого ряда видов пшениц и эгилопсов, древние зерновки стали представлять новый интерес уже для прояснения некоторых вопросов доместикиации на разных территориях.

Ида Адольфовна тогда угостила нас вкусной вишневой наливкой собственного изготовления, и мы по рюмочке с Василием Григорьевичем ее выпили.

В домашнем кабинете Конарева с портретом Н.И.Вавилова на стене на полке над столом стояла написанная нами незадолго до нашей встречи книга «Секвенирование ДНК» [Чемерис и др. Chemeris et al., 1999] и он о ней хорошо отзывался. Здесь нужно сказать, что сам Василий Григорьевич всегда придавал важное значение методическим вопросам проводимых исследований, и его книга в соавторстве с С.Л.Тютеревым «Методы биохимии и цитохимии нуклеиновых кислот» [Конарев, Тютерев, 1970] на протяжении многих лет была настольной книгой многих поколений исследователей в этих областях.

Незадолго до моего визита Конарев закончил работу над вторым изданием своей монографии «Морфогенез и молекулярно-биологический анализ растений» [Конарев (Konarev), 2001], и в тот момент работал над другой книгой «Научная биография с воспоминаниями о прошлом», увидевшей свет позже [Конарев (Konarev), 2004]. Описывая в ней свой уфимский период, Конарев тепло вспоминает свое пребывание в Уфе, коллег и учеников, соседей по дому, сожалеет и даже ставит это себе в вину, что не «сделал» Гилязетдинова¹⁸ доктором наук, хотя «вина/беда»¹⁹ в этом именно последнего более чем очевидна, поскольку Шамиль Ямилович «почему-то

¹³ благодаря поддержке Р.И.Нигматулина В.А.Вахитову удалось воплотить давнюю, многолетнюю мечту надо думать всех сотрудников Отдела биохимии и цитохимии, ставшего в ноябре 1999 г. Институтом биохимии и генетики, который был преобразован в него путем переименования

¹⁴ звание профессора по той же специальности мне предстояло получить через полгода

¹⁵ эти должности я занимал с 1994 по 2016 гг. и с 1995 по 2015 гг. соответственно

¹⁶ в силу ряда причин та статья вышла с некоторой задержкой [Вахитов и др. (Vakhitov et al.), 2003]

¹⁷ Как раз в то время нами готовилась подача заявки на получение патента Российской Федерации на способ выявления загрязнения семянины твердой пшеницы мукой мягкой пшеницы, в котором требовалось выделение ДНК, в том числе из макаронных изделий, и детекция в этих препаратах ДНК субгенома D, присущего мягкой пшенице, и наличие В и А субгеномов в качестве положительных контролей [Бикбулатова и др. (Bikbulatova et al.), 2005].

¹⁸ и не только его, но к теме данной статьи это отношения не имеет

¹⁹ Это «соображение» уже мое лично, а не Конарева, по крайней мере, не высказанное им.

вдруг решил перейти под другое кураторство»²⁰. А другой «консультант»²¹ был физиологом и отмел в диссертации Ш.Я.Гилязетдинова все, что было связано с гетерозисом – «самую важную и интересную часть работы, после чего завершить докторскую диссертацию такой талантливый исследователь, как Шамиль Ямилович не смог, о чем я очень сожалею».

По существу, почти готовая диссертация Шамяля Ямиловича оказалась выхолощенной (и это тоже моя точка зрения), а «физиологии растений» в ней оказалось недостаточно. Ту ситуацию с «незащитой» Гилязетдиновым почти готовой докторской диссертации можно считать до некоторой степени его трагедией и не только его одного. Причиной «смены кураторства» были, конечно же, не личностные отношения, которые были прекрасными, свидетелем чему был сам на той самой гостиничной встрече в Уфе в 1982 г. Причем за год до нее вышла обзорная публикация по гетерозису у растений за авторством В.Г.Конарева, Ш.Я.Гилязетдинова и Р.Р.Ахметова [Конарев и др. (Konarev et al.), 1981]. Рукопись была получена редакцией 11 декабря 1980 г. и, по всей видимости, она была некоей квинтэссенцией докторской диссертации Шамяля Ямиловича, поскольку содержала немало ссылок на его работы, опубликованные вместе с соавторами, включая Конарева.

Похоже, что главную роль в том решении Гилязетдинова сменить консультанта сыграло тогдашнее несколько пренебрежительное отношение со стороны «большой» академии (АН СССР) к академии «сельскохозяйственной» (ВАСХНИЛ). Даже месту защиты уделялось, возможно, излишнее внимание и вполне вероятно, что Шамяля Ямиловича уговорили (убедили), что будет лучше защищать докторскую диссертацию ему не в ВИРе, а на Диссертационном совете одного из ведущих Институтов АН СССР, с которым, к тому же, у нашего Отдела тогда были весьма тесные связи.

Завершил свои воспоминания об уфимском периоде Василий Григорьевич следующим текстом «Недавно Отдел стал Институтом биохимии и генетики, а В.А.Вахитов - его директором. Перед этим Отдел издал весьма ценную книгу – «Секвенирование ДНК» (А.В.Чемерис, Э.Д.Ахунов, В.А.Вахитов. М.: Наука, 1999. 429 с.) Это в хорошем смысле богатый идеями обзорный труд – глубоко продуманный залог и фундамент для серьезных исследований в области молекулярной биологии, чему, надо полагать, будет посвящено главное направление нового Института».

²⁰ здесь и далее курсивом цитирую самого Василия Григорьевича из его книги [Конарев (Konarev), 2004]

²¹ Конарев тактично фамилию не называет, но мы знаем кто это был

Наверное, можно уверенно констатировать, что Василий Григорьевич оставался доволен своим детищем Уфимского периода в виде Отдела биохимии и цитохимии, превратившегося затем в Институт биохимии и генетики, корни которого уходят в далекий 1956 г., когда Конарев возглавил тогдашний Агробиологический институт БФ АН СССР, вскоре добившись его переименования в Институт биологии и создав в нем со временем лабораторию нуклеинового обмена, затем послужившую базой для образования в 1962 г. Отдела биохимии и цитохимии.

Я не стал тогда Конарева спрашивать, помнит ли он ту нашу первую встречу в Уфе в гостинице, когда меня привел к нему Гилязетдинов²², поскольку Василию Григорьевичу представляли наверняка многих молодых людей за его долгую жизнь в науке и всех упомнить, конечно же, невозможно. Хотя тот случай был, как уже выше говорилось, слегка особенный. Постеснялся спросить.

Вот такие две не самые обычные встречи (особенно первая) в 1982 и 2000 гг. были предоставлены мне судьбой в лице Гилязетдинова и Вахитова и я, безусловно, рад тому, что мне дважды в узком кругу удалось пообщаться со столь важным для биологической науки Уфы и для нашего Института, в частности, человеком – выдающимся ученым, академиком РАСХН В.Г.Конаревым.

Закончить данную статью хочу еще одним воспоминанием, имеющим отношение к Василию Григорьевичу. Не припомню уже всех деталей, но на складе нашего Отдела биохимии и цитохимии имелся электрический самовар, как было сказано - «Конаревский подарок»²³, но к тому времени (начало 1980-х гг.) нагревательный тэн в нем перегорел и он находился в нерабочем состоянии. Мы забрали его к себе в лабораторию, смогли²⁴ заменить тэн и потом долгое время им пользовались, пока в продаже не появились более безопасные электрические чайники, отключающие нагрев после закипания.

²² Случилось так, что сейчас, будучи гл.н.с., имея почетные звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации и Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, я занимаю тот же кабинет в нашем Институте, что и Ш.Я.Гилязетдинов перед окончательным выходом на пенсию, правда, в нем после него до меня сменилось уже несколько хозяев.

²³ возможно, этот подарок был сделан В.Г.Конаревым при его отъезде в тогдашний Ленинград в 1967 г. –

«история» сейчас, что называется, об этом умалчивает ²⁴ ныне в это трудно поверить, но это был дефицитный товар, и найти его было непросто

Благодарности: Хочу выразить признательность своему однокурснику и коллеге Ф.Р. Гималову за предоставление фотографии Черновицкой конференции (рис. 2) и изготовление силуэтов по ней (рис. 3).

Конфликт интересов: А.В. Чемерис является заместителем главного редактора данного журнала 'Biomics', но это не повлияло на процесс рецензирования и на принятие окончательного решения.

Рукопись получена редакцией 27 января 2026 г.

Принята к публикации 26 февраля 2026 г.

Литература

1. Вахитов В.А. Чемерис А.В., Сабиржанов Б.Е. и др. Филогенетические взаимоотношения пшенично-эгилопсного альянса и нуклеотидные последовательности промоторных областей рДНК пшениц и их диких сородичей. *Генетика*. 2003. 39(1). 5-17.
2. Конарев В.Г. Морфогенез и молекулярно-биологический анализ растений. Санкт-Петербург: ВИР. Издание второе. 2001. 417 с.
3. Конарев В.Г. Научная биография с воспоминаниями о прошлом. СПб. : ВИР. 2004. 140 с.
4. Конарев В.Г., Гилязетдинов Ш.Я., Ахметов Р.Р. Гетерозис и его проявления по данным биохимии и молекулярной генетики (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 1981. 26(3). 380-386.
5. Конарев В.Г., Тютюрев С.Л. Методы биохимии и цитохимии нуклеиновых кислот растений. Ленинград : Колос. 1970. 204 с.
6. Кулуев А.Р., Кулуев Б.Р., Чемерис А.В. Проблема происхождения субгеномов В, А, D пшеницы мягкой *Triticum aestivum* L.: Старые факты и новые доказательства. *Успехи современной биологии*. 2023. 143(1). 77-90. DOI: 10.31857/S0042132423010040
7. Чемерис А.В. Академик РАСХН Василий Григорьевич Конарев – яркая жизнь в науке. (К 110-летию со дня рождения. *Biomics*. 2026. 18(1). 1-12. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-1
8. Чемерис А.В., Ахунув Э.Д., Вахитов В.А. Секвенирование ДНК. М., Наука. 1999. 429 с.
9. Чемерис А.В., Бикбулатова С.М., Куликов А.М. и др. Способ определения примеси муки мягкой пшеницы в крупке (семолине) твердой пшеницы и в готовой продукции макаронной промышленности. Патент РФ на изобретение (на способ) № 2249046 от 27.03.2005 г.

References

1. Chemeris AV. Academician Vasily Grigorievich Konarev – a bright life in science. (For the 110th anniversary of his birth. *Biomics*. 2026. 18(1). 1-12. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-1 (In Russian)
2. Chemeris AV, Akhunov ED, Vakhitov VA. DNA sequencing. M., Nauka, 1999. 429 p. (In Russian)
3. Chemeris AV, Bikbulatova SM, Kulikov AM et al. Method for assay of soft wheat flour impurity in grit (semolina) of durum wheat and in ready production of macaroni-making industry. Patent RF No 2249046, Date of publication 27.03.2005. (In Russian)
4. Konarev VG. Morphogenesis and molecular biological analysis of plants. 2nd edition. St.Petersburg. 2001. 417 p.
5. Konarev VG. Scientific biography with memories of the past. St. Petersburg : VIR. 2004. 140 p.
6. Konarev VG, Gilyazetdinov ShYa, Akhmetov RR. Heterosis and its manifestation according to biochemical data and molecular genetics. *USSR Agricultural Biology*. 1981. 26(3). 380-386. (In Russian)
7. Konarev VG, Tyuterev SL. Methods of biochemistry and cytochemistry of plant nucleic acids. Leningrad : Kolos. 1970. 204 p. (In Russian)
8. Kuluev AR, Kuluev BR, Chemeris AV. The problem of the origin of subgenomes B, A, D of bread wheat *Triticum aestivum* L.: Old facts and new evidences. *Biology Bulletin Reviews*. 2023. 13. 148-161. doi: 10.1134/S2079086423020032
9. Vakhitov VA, Chemeris AV, Sabirzhanov BE et al. Phylogeny of *Triticum* L. and *Aegilops* L. genuses inferred from a comparative analysis of nucleotide sequences in promoter rDNA regions of individual species. *Russ. J. Genet*. 2003. 39(1). 5-17. (In Russian)



Циклический ингибитор трипсина из семян подсолнечника SFTI-1: структура, практическое применение и возможное происхождение

Ал.В. Конарев^{1,2}

¹Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений,
Россия, 196608, Санкт-Петербург, Пушкин, ш. Подбельского, д. 3

²Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт
генетических ресурсов растений имени Н.И.Вавилова (ВИР),
Россия, 190000, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 42, 44
E-mail: alv-konarev@yandex.ru

Резюме

Протеазы вовлечены в важнейшие процессы, протекающие в живых организмах. В регуляции их активности участвуют белковые ингибиторы протеаз (ИП). ИП являются важным элементом иммунной системы растений и представляют интерес для медицины как средство подавления нежелательной активности протеаз. На основе природных ИП методами биотехнологии создаются формы с заданными свойствами. Уникальный циклический ингибитор трипсина (ИТ) из семян видов рода *Helianthus* L. (подсолнечник) - SFTI-1 найден в результате скрининга коллекции Всероссийского института генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова (ВИР). Он отличается малым размером (1513 Да), простотой структуры и относительной легкостью ее модификации, чрезвычайно высокой стабильностью, способностью проникать через мембраны клеток и т.п. В мире опубликованы сотни работ по SFTI-1, посвященных конструированию его новых форм, специфичных к протеазам человека и микроорганизмов, вовлеченным в патологические процессы. Производные SFTI-1 могут быть использованы и для защиты растений от вредителей и болезней. Остается до конца невыясненным вопрос о происхождении SFTI-1, практически сходного по структуре с ингибиторной петлей ингибитора Bowman-Birk (BBI) из сои, но замкнутого в кольцо. Остальные участки молекулы, характерные для BBI, у него отсутствуют. SFTI-1 синтезируется в единой полипептидной цепи вместе с одним из 2S альбуминов и найден только у подсолнечника и представителей ближайших родов. Сходные с SFTI-1 низкомолекулярные ИТ (HV-BBI) обнаружены в коже амфибий. Преобладает мнение о конвергентном независимом происхождении BBI, HV-BBI и SFTI-1. Единственная пока гипотеза о происхождении SFTI-1 состоит в том, что десятки миллионов лет назад в гене запасного 2S альбумина между участками, кодирующими сигнальный пептид и малую субъединицу белка, возникла дополнительная последовательность, кодирующая небольшой пептид, который в ходе эволюции превратился в SFTI-1. То есть по этой гипотезе мощный и высокоспециализированный ИТ сформировался у подсолнечника за относительно короткое время благодаря преобразованию практически случайной нуклеотидной последовательности. В обзоре рассматриваются и другие возможные варианты возникновения SFTI-1. Анализ баз данных выявил гомологию последовательностей ДНК, кодирующих SFTI-1 и HV-BBI с фрагментами последовательностей ИП семейства Казала. Последние широко распространены как у животных, так и у оомицетов и растений, в т.ч., паразитических, что позволяет предположить связь генов данных ингибиторов с происхождением SFTI-1.

Ключевые слова: подсолнечник, протеаза, 2S альбумин, ингибитор трипсина, SFTI-1, ингибитор Баумана-Бирк, BBI, ингибитор Казала.

Цитирование: Конарев Ал.В. Циклический ингибитор трипсина из семян подсолнечника SFTI-1: структура, практическое применение и возможное происхождение. *Biomcs*. 2026. Т.18(1). С.23-45. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-3

© Автор, Ал.В. Конарев, 2026

Sunflower seed cyclic trypsin inhibitor SFTI-1: structure, practical applications and possible origin

Al.V. Konarev^{1,2}

¹All-Russian Institute of Plant Protection (VIZR),
3, Podbelskogo Highway, Pushkin, St. Petersburg, 196608 Russia
²N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR),
42, 44, Bolshaya Morskaya Street, St. Petersburg, 190000 Russia
E-mail: alv-konarev@yandex.ru

Resume

Proteases are involved in vital processes occurring in living organisms. Proteinaceous inhibitors participate in the regulation of protease activity. Protease inhibitors (PIs) are an important element of the plant immune system and are of interest to medicine as a means of suppressing unwanted protease activity. Biotechnology methods are used to create forms with specified properties based on natural PIs. A unique cyclic trypsin inhibitor (TI) from the seeds of species of the genus *Helianthus* L. (sunflower) - SFTI-1 - was found as a result of screening N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR) seed collection. It is distinguished by its small size (1513 Da), simple structure and relative ease of modification, extremely high stability, ability to penetrate cell membranes, etc. Hundreds of papers on SFTI-1 have been published worldwide, devoted to the design of its new forms specific to human and microbial proteases involved in pathological processes. SFTI-1 derivatives can also be used to protect plants from pests and diseases. The origin of SFTI-1 remains unclear. SFTI-1 is almost identical in structure to the inhibitory loop of the Bowman-Birk protease inhibitor (BBI) from soybeans, but is closed in a ring. The other parts of the molecule that are characteristic of BBI are absent. SFTI-1 is synthesized in a single polypeptide chain with one of the 2S albumins and is found only in sunflower and representatives of the closest genera. Low-molecular-weight TIs (HV-BBIs) similar to SFTI-1 have been found in the skin of amphibians. The prevailing opinion is that BBI, HV-BBI, and SFTI-1 have convergent independent origins. The only hypothesis about the origin of SFTI-1 so far is that tens of millions of years ago, in the gene for the reserve 2S albumin, between the regions encoding the signal peptide and the small subunit of albumin, an additional sequence arose that encoded a small peptide, which evolved into SFTI-1. According to this hypothesis, a powerful and highly specialized TI was formed in sunflower in a relatively short time due to the transformation of a virtually random nucleotide sequence. The review also considers other possible scenarios for the emergence of SFTI-1. Analysis of databases revealed homology between the DNA sequences encoding SFTI-1, HV-BBI and fragments of the sequences of Kasal family PIs. The latter are widespread in animals, plants, and oomycetes, including parasitic ones, suggesting a link between the genes of these inhibitors and the origin of SFTI-1.

Key words: sunflower, protease, 2S albumin, trypsin inhibitor, SFTI-1, Bowman-Birk inhibitor, BBI, Kasal inhibitor.

Citation: Konarev Al.V. Sunflower seed cyclic trypsin inhibitor SFTI-1: structure, practical applications and possible origin. *Biomcs*. 2026. V.18(1). P.23-45. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-3 (In Russian)

© Author, Al.V. Konarev, 2026

Введение

Протеазы входят в число ключевых ферментов всех живых организмов. Они участвуют практически во всех важнейших физиологических

процессах, протекающих в животных, растениях, грибах и бактериях от пищеварения до защитных реакций и процессинга белков [López-Otín, Bond, 2008]. От двух до четырех процентов генов

большинства организмов кодируют протеазы. Особое место занимают сериновые протеазы, составляющие, например, у человека около 30 процентов всех протеаз (наиболее известные представители трипсин или химотрипсин) и отвечающие за расщепление белков пищи, свертывание крови, активацию проферментов, процессинг синтезируемых на рибосомах полипептидов и многое другое [Di Cera 2009; Wei et al., 2024; Aporva et al., 2025]. Деструктивная активность чужеродных протеаз насекомых и грибов требует ограничения для обеспечения иммунитета растений, а несвоевременная активация эндогенных протеаз в семенах и других запасующих органах растений наносит существенный урон сельскому хозяйству [Конарев (Konarev), 2017; Divekar et al., 2023]. Многие патологии человека (чрезмерное воспаление, аутоиммунные реакции, онкологии, риск тромбозов и т.д.) так или иначе связаны с нарушениями в активности протеаз, преимущественно с ее повышением [Aporva et al., 2025; Deraison, Vergnolle, 2026]. Потенциально опасная для собственных белков организма активность как эндогенных, так и экзогенных протеаз ограничивается эндогенными ингибиторами протеаз (ИП). ИП, как и сами протеазы, есть у всех эукариот и представлены множеством форм, существенно отличающихся по размеру, структуре, специфичности и функциям, включающим регуляцию эндогенных и подавление чужеродных протеаз [Richardson et al., 1991; Mosolov, Valueva, 2005; Wei et al., 2024]. Нарушение баланса между активностью эндогенных протеаз и их ингибиторов приводит к различным патологиям, а недостаточная активность ИП к чужеродным протеазам приводит к снижению иммунитета как растений, так и человека и животных. С практической точки зрения у растений ИП интересны, в первую очередь, как факторы, защищающие запасные и структурные белки от гидролиза ферментами фитофагов и как ограничители их преждевременного гидролиза эндогенными ферментами [Конарев (Konarev), 2017; Clemente et al., 2019]. В медицине ИП рассматриваются как перспективные терапевтические средства, позволяющие поддерживать тонкое равновесие в системах коагуляции крови, ограничивать воспалительные процессы, ускорять заживление ран, управлять апоптозом, подавлять развитие вирусов и т.д. [Leung et al., 2000, Srikanth, Chen, 2016]. Высокополиморфные ИП представляют также интерес в качестве молекулярных маркеров для при решении проблем систематики, филогении и сортовой идентификации растений [Kaiser et al., 1974; Конарев (Konarev), 2000c; Konarev et al., 2002b].

Известно, что отдельные типы ингибиторов протеаз, в частности, родственные ингибитору

трипсина и химотрипсина Баумана-Бирк (Bowman-Birk) из семян сои (ВВІ), поступающие с растительной пищей, обладают антиканцерогенной, радиопротекторной и другими активностями и способны оказывать благоприятное воздействие на организм человека [Kennedy, 1998; Shea et al., 2024; Hashemzaei et al., 2025]. Подобные ингибиторы были найдены в семенах бобовых и злаков. ВВІ способны преодолевать стенки кишечника и достигать внутренних органов, что делает обоснованной разработку подходов к использованию данных ИП для профилактики и лечения широкого круга заболеваний. ВВІ, как и другие ингибиторы протеаз, чрезвычайно разнообразны, и новые перспективные исходные формы могут быть найдены как при анализе генофонда культурных растений, так и у других организмов.

В последние годы растет количество работ по конструированию методами биотехнологии специфичных ингибиторов определенных протеаз на основе природных форм. В основе механизма действия многих ИП лежит имитация ими природных субстратов протеаз. Отличие от субстратов заключается в том, что связавшийся с активным центром протеазы ингибитор так и остается в этом положении, блокируя ее активность. Специфичность ингибитора к протеазе определяется последовательностью аминокислотных остатков в реактивном центре. Замены отдельных аминокислотных остатков могут существенно влиять на специфичность ИП, что и лежит в основе подходов к конструированию их новых форм. В связи с этим особенно актуальной задачей является поиск небольших и относительно простых по структуре форм ИП, пригодных для конструирования на их основе новых белков с заданными свойствами и биологической активностью. Ярким представителем таких ИП является циклический ингибитор трипсина из подсолнечника SFTI-1 - самый низкомолекулярный и мощный ингибитор трипсина из всех белковых ингибиторов, найденных у растений [Luckett et al., 1999, Korsinczky et al., 2001].

История открытия

С 70-х годов прошлого века в Лаборатории иммунитета растений к вредителям (ныне Лаборатория сельскохозяйственной энтомологии) Всесоюзного/Всероссийского института защиты растений (ВИЗР) и Отделе биохимии и молекулярной биологии ВИР (ныне Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова) проводились совместные исследования белков семян злаков и других растений – ингибиторов α -амилаз (ИАм) и протеаз (ИП) в связи с вопросами

устойчивости растений к вредителям и болезням, а также эволюции и систематики растений [Konarev, 1978; Конарев (Konarev) 1982]. Было показано, в частности, что состав ИАм и ИП отражает филогению полиплоидных пшениц и их коэволюцию с насекомыми [Konarev, 1996a, 2000b], филогению некоторых групп бобовых [Konarev et al., 2002b], а также может быть использован, например, в сортовой идентификации пшениц [Konarev (Konarev), 1987; 2000c; Konarev, 1996b]. Кроме того, среди белков семян представителей различных таксонов растений проводился целенаправленный поиск низкомолекулярных форм ИП, представляющих интерес как основы для создания новых ингибиторов, которые могли бы быть использованы в защите растений от вредных насекомых и микроорганизмов или в медицине. До конца 1990-х было принято считать, что молекулярные массы белковых ИП из растений находятся в диапазоне от 5-8 до 60-80 кДа [Ryan, 1990; Srikanth, Chen, 2016; Shamsi et al., 2016]. Наиболее изученными были ИП злаков, картофеля и бобовых [Mosolov, Valueva, 2005], тогда как большинство таксонов, например, Compositae (Сложноцветные) или более обширной группы Asteridae (за исключением пасленовых) оставались практически неисследованными в отношении ИП. В литературе не было сведений об ИП семян такой важной культуры как подсолнечник, которая, помимо масла, является ценным источником белка [González-Pérez 2015 ; Pitera, Pitera, 2025]. Методами изoeлектрического фокусирования и тонкослойной гель-фильтрации в сочетании с методом желатиновых реплик [Конарев (Konarev), 1986; Конарев, Фомичева (Konarev, Fomicheva) 1991; Konarev, Lovegrove, 2012] был проведен скрининг белков семян сотен культурных и диких видов сложноцветных и других Asteridae из коллекций ВИР и Ботанического института им. В.Л. Комарова Российской академии наук. Это позволило охарактеризовать многие таксоны по ИП, содержащимся в семенах и найти ряд новых форм ИП, в том числе низкомолекулярных, например, VhTI из семян вероники *Veronica hederifolia* L. [Konarev et al., 1999a, 2000a, 2002a, 2004]. Особенно детально были изучены представители рода *Helianthus* L. (подсолнечник). В результате скрининга в семенах разных видов подсолнечника были идентифицированы ингибиторы трипсина/субтилизина (ИТ/Ст) с изоточками в интервале рН от 6 до 8 и очень активный ингибитор трипсина (ИТ) с изоточкой выше 10 [Конарев (Konarev), 1995, Konarev et al., 1998, 1999a, 2000a].

Исследования данных ингибиторов были продолжены в сотрудничестве с лабораторией проф. P.Shewry в Лонг-Эштонской исследовательской станции в Великобритании (Long Ashton Research

Station, UK). Рентгеноструктурный анализ VhTI из семян вероники показал, что он принадлежит к новому семейству ингибиторов трипсина и антимикробных пептидов с двуспиральной молекулой [Konarev et al., 2004; Connors et al., 2007], позже названному альфа-гарпининами (α -hairpinins) [Orpin et al., 2012].

У подсолнечника и других сложноцветных были выявлены ингибиторы трипсина-субтилизина, которые оказались представителями большого семейства картофельного ингибитора химотрипсина I, характерного для многих таксонов растений, включая Asteridae [Konarev et al., 1999a, 2000a; Konarev et al., 2002a], и проявили способность подавлять протеазы фитопатогенных грибов [Konarev et al., 1999b]. В свою очередь ИТ с первых этапов изучения сразу проявил необычные свойства. Он был очищен аффинной хроматографией на трипсин-сефарозе с последующей обратно-фазовой HPLC. После SDS-электрофореза очищенного препарата ингибитора по Лэмбли [Laemmli, 1970] с общепринятой окраской Кумасси гель оказывался “пустым”. Только “пришивание” белка к полиакриламидному гелю глутаровым альдегидом позволило локализовать ингибитор трипсина в зоне геля, соответствующей приблизительно 1.5 кДа. Белок был настолько мал, что легко вымывался из геля при обычной фиксации. Об уникальном ингибиторе было доложено на XV конгрессе EUCARPIA в 1998 году в Витербо, Италия [Konarev et al., 1998, 1999a], о чем упоминают в своих работах J.Mylne [2011a] и V.Franke et al. [2018]. Размер пептида, определенный с помощью масс-спектрометрии, составил 1513 Да. Попытка секвенирования по Эдману не дала результата – не удавалось найти N-концевой остаток пептида. Рентгеноструктурный анализ, проведенный в Бристольском университете (University of Bristol), дал неожиданный результат – пептид, названный SFTI-1 (Sunflower Trypsin Inhibitor-1) оказался циклическим [Brady et al., 1999; 2000; Luckett et al., 1999]. Кроме того, SFTI-1 проявил себя как самый низкомолекулярный и мощный ингибитор трипсина из всех белковых ингибиторов, найденных у растений [Luckett et al., 1999, Korsinczky et al., 2001].

Структура

Циклическая структура SFTI-1, первоначально определенная рентгеноструктурным анализом [Luckett et al., 1999], была подтверждена методом ядерного магнитного резонанса (NMR) [Korsinczky et al., 2001]. Было установлено, что пептид замкнут в кольцо. В начале 21-го века столь низкомолекулярные циклические пептидные ингибиторы протеиназ у растений считались уникальным явлением.

SFTI-1 как исходная структура для конструирования пептидов с заданными функциями

SFTI-1 привлек внимание многих исследователей в качестве исходной структуры для конструирования пептидов с заданными функциями, которые могут найти применение во многих областях биологии, сельского хозяйства и медицины. Ему посвящены сотни статей и интерес к нему не снижается – каждый год появляются десятки публикаций, касающихся различных аспектов изучения и применения данного белка, о нем опубликованы многочисленные обзоры [Lesner et al., 2011; Franke, et al., 2018; de Veer et al., 2021., Кузнецова (Kuznetsova) и др., 2016; Mah et al., 2025; Hashemzaei et al., 2025; Rezende et al., 2025]. В данном обзоре мы лишь кратко рассмотрим основные итоги этих исследований. На основании имеющихся сведений, среди свойств, являющихся предпосылкой для использования SFTI-1 в качестве основы для создания разнообразных биологически-активных пептидов, можно выделить: высокую стабильность благодаря циклической структуре и жёсткой конформации, стабилизированной дисульфидной связью и сетью водородных связей; устойчивость к протеазам и температурным воздействиям; возможность модификации без потери структурной целостности; малый размер (14 аминокислот), облегчающий химический синтез и модификацию; способность проникать в органы и клетки. Его применение охватывает создание терапевтических средств (в том числе орально доступных), диагностических агентов и инструментов для фундаментальных исследований. Развитие биотехнологических методов открывает путь к масштабированию и коммерциализации технологий на основе SFTI-1. Приведем лишь часть из множества известных примеров применения SFTI-1 для решения проблем биологии и медицины. Благодаря устойчивости к ферментативному расщеплению и возможности встраивания чужеродных биологически активных пептидов в его петлевую структуру, SFTI-1 активно используется в стратегии графтинга (grafting) для создания терапевтических и диагностических молекул. На основе SFTI-1 создан высокоактивный и селективный ингибитор катепсина G, который может применяться при воспалительных и онкологических заболеваниях [Swedberg et al., 2017]. Также разрабатываются ингибиторы калликреинов, связанных с раком и кожными патологиями [de Veer et al., 2013]. Встраивание миметиков тромбоспондина-1 в SFTI-1 позволило получить стабильные циклические пептиды, подавляющие миграцию эндотелиальных клеток и обладающие потенциалом для терапии опухолей [Chan et al., 2015]. В области

нейродегенеративных заболеваний модифицированные варианты SFTI-1 показали способность ингибировать образование фибрилл тау-белка, что открывает перспективы для лечения болезни Альцгеймера [Wang et al., 2016]. Высокая аффинность к сериновым протеазам и гибкость при модификациях обеспечивают возможность замен аминокислотных остатков в ключевых позициях, например, P1, что позволяет изменять специфичность к различным протеазам [Legowska et al., 2009]. Таким путем были получены высокоактивные ингибиторы для связанной с заболеваниями кожи протеазой KLK5 [Li et al., 2019a; Mah et al., 2025], важной мишени терапии онкологических заболеваний – матриптазы [Quimbar et al., 2013], плазмينا, протеасом и других протеаз [De Veer et al., 2021]. Молекулярный графтинг путем встраивания биологически активных пептидов в петли SFTI-1 позволил нацеливаться на другие типы мишеней с целью терапии воспалений, ожирения или диагностики онкологических заболеваний [Caceres et al., 2017; Durek et al., 2021]. Включение фрагмента эндогенного опиоидного пептида динорфина А в SFTI-1 придало полученной молекуле свойства перспективного и лишённого побочных эффектов анальгетика [Muratspahić et al., 2021]. Приведенными примерами перечень возможных путей применения SFTI-1 далеко не ограничивается. Вполне возможно, что данный ингибитор, способный подавлять сериновые протеазы вредных насекомых и фитопатогенных грибов, может быть использован и при создании эффективных средств защиты растений.

Происхождение SFTI-1 и его эволюционные связи с другими ИП

Интересен вопрос о связи SFTI-1 с другими известными ИП. У всех живых организмов описано множество вариантов ИП, которые по своим свойствам и структуре распределены по более чем 80 семействам [Rawlings et al., 2018]. У ИП из растений выделяют не менее 12 основных семейств [Mosolov, Valueva, 2005; Hellinger, Gruber, 2019; Cid-Gallegos et al., 2022].

После обнаружения SFTI-1 стала очевидной значительная гомология его аминокислотной последовательности, в особенности ее 9-членного участка между двумя остатками цистеина - СТКСИППИС-, формирующими ингибиторную петлю, с первой из двух ингибиторных петель «двухголового» классического ингибитора ВВ1 из сои *Glycine max* (L.) Merr. или родственных ему ингибиторов из люцерны усеченной *Medicago truncatula* Gaertn. и других бобовых, специализированной на подавлении трипсина [Sreerama, Gowda, 1997; Luckett et al., 1999; Debreczeni et al., 2003; Qi et al., 2005] (Рис. 2).

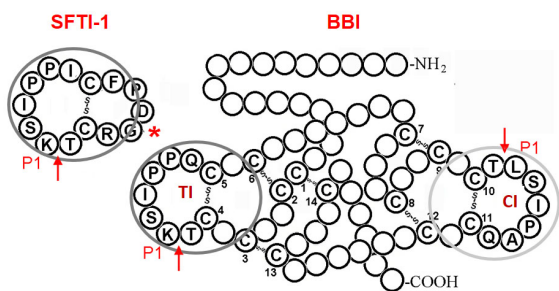


Рис. 2. Первичные структуры активных центров ингибитора трипсина из подсолнечника SFTI-1 [Lockett et al., 1999] и “двухголового” ингибитора трипсина и химотрипсина TI/CI типа Bowman-Birk из люцерны *Medicago truncatula* Gaertn. [Sreerama, Gowda, 1997; Debreczeni et al., 2003; Qi et al., 2005]. “→” – сайты протеолиза, “*” – сайт циклизации SFTI-1, 1-14 – нумерация остатков цистеина.

Fig. 2. Primary structures of the active sites of the sunflower trypsin inhibitor SFTI-1 [Lockett et al., 1999] and the Bowman-Birk-type “two-headed” trypsin and chymotrypsin inhibitor TI/CI from alfalfa *Medicago truncatula* Gaertn. [Sreerama, Gowda, 1997; Debreczeni et al., 2003; Qi et al., 2005]. “→”, proteolysis sites; “*”, SFTI-1 cyclization site; 1-14, cysteine residue numbering.

химотрипсина, также есть, но её степень несколько ниже. Эти петли, в отличие от SFTI-1, не замкнуты пептидной связью. Данная гомология послужила основанием для многих авторов причислить SFTI-1 к семейству BBI [Hellinger, Gruber, 2019; Cid-Gallegos et al., 2022; MEROPS the Peptidase Database, 2026]. При этом следует отметить, что все остальные участки полипептидов, характерные для типичных BBI (Рис. 2), у SFTI-1 отсутствуют. Создается впечатление, что в данном случае природа отбросила все лишнее и оставила только самое главное – ингибиторную петлю. Следует отметить, что SFTI-1 по структуре не имеет никакой связи с циклотридами тыквенных, включая ингибитор MCoTI-II, также обладающими жесткой структурой, но характеризующимися наличием “цистиновых узлов” (cystine knots), образованными тремя пересекающимися внутримолекулярными дисульфидными связями [Craik et al., 2012; Kintzing, Cochran, 2016; Du et al., 2019].

Австралийские исследователи под руководством доктора J. Mylne, установили, что SFTI-1 синтезируется в семени подсолнечника в составе единого полипептида-предшественника, названного препроальбумином, совместно с 2S альбумином, что довольно необычно для белков растений [Mylne et al., 2011b; Jayasena et al., 2017] (Рис.3, 4).

Гомология со вторыми петлями, определяющими активность в отношении

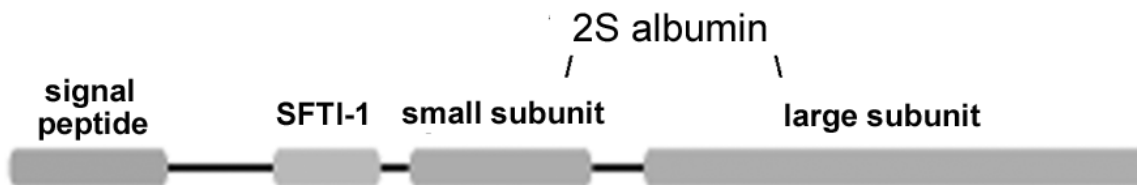


Рис. 3. Структура препроальбумина подсолнечника PawS1-T1 (по Mylne et al., 2011b; Jayasena et al., 2017).

Fig. 3. Structure of sunflower preproalbumin PawS1-T1 (after Mylne et al., 2011; Jayasena et al., 2017).

У подсолнечника, как и у многих других растений, 2S альбумины (или напыны) – преимущественно запасные белки. Однако, близкой к ним структурой обладают также ИП и ИАм, антимикробные белки и переносящие липиды белки (LTP) [Pantoja-Uceda et al., 2002; Monsalve et al., 2003; Souza et al., 2016]. Широко распространенные у растений и других организмов аспарагинил эндопептидазы (АЕР) или легумаины гидролизуют пептидные связи в белках, в том числе, в полипептидах-предшественниках (прекурсорах) различных белков преимущественно по остаткам аспарагина (N) при меньшем сродстве к остаткам аспарагиновой кислоты (D) [Mylne et al., 2011b;

Vidmar et al., 2017]. У растений, в том числе у подсолнечника, 2S альбумины консервативны по организации цистеиновых связей, но весьма изменчивы у отдельных видов по аминокислотным последовательностям [Anisimova et al., 2003; Анисимова (Anisimova) и др., 2018] и кодируются несколькими генами. У подсолнечника под действием АЕР 2S альбумины «вырезаются» из последовательностей предшественников и формируют мономерную (альбумин SFA8) или гетеродимерную молекулу, состоящую из малой (SSU) и большой (SSL) субъединиц [Mylne et al., 2011b, 2014; Jayasena et al., 2017]. У подсолнечника охарактеризованы несколько генов генов 2S

альбуминов, включая *HaG5*, *pHAO*, *SFA8*, *PawS1* и *PawS2* [Mylne et al., 2011, 2014]. Ген *SFA8* кодирует мономерный зрелый альбумин, а каждый из генов *PawS1* и *PawS2* кодирует типичный гетеродимерный альбумин, и, кроме того, небольшой циклический пептид. АЕР «вычленил» из полипептида *PawS1* по остаткам аспарагина Asn35 and Asp49 ингибитор SFTI-1 (Рис. 4), а также малые и большие субъединицы 2S альбумина. Кроме того, данная протеаза, обладающая также лигирующей активностью, «сшивает» концы первого пептида по остаткам глицина (G) и аспарагиновой кислоты (D), в результате чего формируется зрелый циклический SFTI-1 [Mylne et al., 2011b].

По мнению этих авторов, *PawS1* и *PawS2* подсолнечника представляют собой интересные примеры инноваций внутри препроальбумина. Эти два гена кодируют в остальном “нормальные” альбумины напинового типа, но в области между сигнальной последовательностью и малой субъединицей альбумина находятся участки, которые в результате процессинга ферментом АЕР формируют малые циклические пептиды, имеющие одну дисульфидную связь – скрытый в *PawS1* и состоящий из 14 аминокислотных остатков ингибитор трипсина SFTI-1, и скрытый в *PawS2* состоящий из 12 остатков пептид SFT-L1, схожий по последовательности с SFTI-1, но не обладающий ингибирующей активностью в отношении трипсина. Единственным известным пока подобным примером совместного синтеза запасного белка и ингибитора трипсина является белок PV100 из семян тыквы. В данном случае исходный полипептид расщепляется протеазой АЕР на запасной вицилин-подобный белок и несколько пептидов, один из которых, C2, характеризуется высоким содержанием цистеина, ингибирует трипсин [Yamada et al. 1999] и близок по первичной структуре двуспиральному ингибитору трипсина VhTI из семян вероники [Konarev et al., 2004; Connors et al., 2007]. И в том, и в другом случае в составе одной полипептидной цепи синтезируются как запасной белок, так и потенциально защитные белки, в том числе, ингибиторы, которые могут подавлять, например, протеазы атакующих семена подсолнечника или тыквы грибов или насекомых, способные разрушить запасной белок [Yamada et al. 1999; Elliott, et al., 2014]. Отличие заключается в том, что процессинг полипептида из тыквы протеазой АЕР не сопровождается циклизацией малых пептидов, как это имеет место при процессинге полипептида, кодируемого геном *PawS1* у подсолнечника.

Закономерен вопрос о происхождении SFTI-1. Несмотря на явную гомологию SFTI-1 с ингибиторной петлей классического ингибитора Bowman-Birk (BBI), A. Elliott et al [2014] и A. Jayasena

et al. [2017] считают, что SFTI-1 возник независимо от ингибиторов данного типа, характерных для таксонов растений, не входящих в кладу Астериды (например, бобовых или злаков), а сходство между ними объясняется лишь конвергенцией. То же, по их мнению, справедливо и для объяснения сходства SFTI-1 с низкомолекулярным ингибитором из кожи лягушки *Odorrana livida* (Blyth, 1856), также причисляемого к BBI-подобным ингибиторам [Li et al., 2007; Jayasena et al., 2017; Yang et al., 2022]. Из возможных путей возникновения новых белков австралийских исследователей привлек вариант генетической экспансии.

Выяснилось, что, если SFTI-1 есть только у подсолнечника и ближайших к нему родов, то циклические пептиды с похожей структурой, но без ингибиторной активности и с неясной пока биологической активностью типа SFT-L1, есть у более широкого круга сложноцветных из подсемейства *Asteroideae*. Все они также синтезируются в составе препроальбуминов [Jayasena et al., 2017]. Эти авторы на основании анализа последовательностей, кодирующих 2S альбумины у более ста представителей подсемейства *Asteroideae* предложили следующую схему происхождения генов препроальбуминов подсолнечника. По их мнению, в результате какого-то события генетической экспансии около 45 миллионов лет назад на основе фрагмента последовательности, кодирующей предшественник альбумина, на участке между сигнальным пептидом и малой субъединицей 2S альбумина возникла дополнительная последовательность, кодирующая небольшой пептид, который под действием имеющейся у растения аспарагинил-эндопептидазы (АЕР) мог становиться циклическим. Спустя миллионы лет, у пептида возникла дисульфидная связь, а относительно недавно, 22 миллиона лет назад, этот пептид приобрел трипсин-ингибирующую активность [Jayasena et al., 2017]. Как признают сами авторы, пока неизвестны другие подобные примеры эволюции новой белок кодирующей последовательности внутри существующей рамки считывания (ORF). Особенность полипептида, кодируемого геном *PawS1*, заключается в том, что новый пептид SFTI-1 не нарушил предковую функцию предшественника запасного альбумина семян, а лишь дополнил ее. Нужно признать, что эта очень красивая гипотетическая схема, составленная на основе анализа обширного экспериментального материала, имеет право на существование. В то же время при рассмотрении данной схемы остаются неясными ряд вопросов, а имеющиеся в литературе и базах данных сведения указывают на возможность взглянуть на проблему происхождения SFTI-1 и с другой стороны.

Представляется труднообъяснимым, что согласно теории Jayasena et al. [2017], такой совершенный, высоко комплементарный трипсину фитофагов белок-ингибитор возник практически из ничего за очень короткий в эволюционном масштабе срок и почему-то только у подсолнечника. Как было показано ранее [Konarev et al., 1999b, 2002a, 2004], большинство видов семейства Asteraceae (Сложноцветные) успешно «обходятся» без специализированных ингибиторов трипсина в семенах, видимо, отчасти, за счет ингибиторов трипсина/химотрипсина, химотрипсина/субтилизина и подобных представителей семейства ингибитора химотрипсина I из картофеля, широко представленного у большинства высших и низших растений. Из ближайших к подсолнечнику таксонов отличные от SFTI-1 ингибиторы именно трипсина были найдены в семенах циннии *Zinnia elegans* Jacq. (ZTI, 11350 Da), гайлардии *Gaillardia aristata* Pursh (14753 Da) и сильфиума *Silphium perfoliatum* L. (11439 Da) [Konarev et al., 2004]. N-концевое секвенирование позволило выявить некоторую гомологию ZTI с ВВ1 [Konarev et al., 2004], однако позднее при более детальном анализе данных стала очевидной гомология последовательности данного фрагмента ZTI циннии с N-концевой последовательностью малой субъединицы 2S альбумина подсолнечника, представленной на рис. 4 в составе фрагмента полипептида-предшественника PawS1 и последовательностями малых субъединиц других 2S альбуминов. То есть ZTI, по-видимому, принадлежит к группе ингибиторов протеаз, близких по структуре

2S альбуминам многих растений [Monsalve et al., 2004; Souza et al., 2016], в том числе *Zinnia haageana* Regel (GenBank: AIW56801) (Рис. 4). Возможно, что ИТ *G. aristata* и *S. perfoliatum* принадлежат к этой же группе 2S альбуминов. Таким образом, подсолнечник и родственные ему виды в силу пока неизвестных обстоятельств выработали в эволюции два существенно отличных варианта специализированных ингибиторов трипсина, причем у последних такие ингибиторы принадлежат к широко распространенной у растений группе белков. Если исходить из теории австралийских исследователей, обосновывающей возникновение уникального компактного высокоспециализированного ингибитора трипсина практически из ничего за относительно короткий в эволюционном плане период, то следует допустить существование на определенном этапе мощного внешнего фактора, обусловившего отбор формы белка, обеспечивающей обладающему ею растению существенное преимущество перед другими растениями, а, возможно, и само выживание. Такими факторами, в принципе, могли быть насекомые-фитофаги или фитопатогенные грибы, у которых усвоение растительных белков существенно зависело от трипсиноподобных протеаз как, например, у ныне живущих представителей рода *Aspergillus* [Dubovenko et al., 2010]. Внешние факторы, провоцирующие ускоренную микроэволюцию в условиях сильного стресса и ситуация «бутылочного горлышка» теоретически могли способствовать формированию нового белка и закреплению результатов отбора в популяции.

SFTI-1	1	<u>GRCTKSIPPICFPD</u>	14
PawS1	35	<u>NGRCTKSIPPICFPDGLDNP</u>	77
		RGC---QIPIQKLNHCQMH	77
		P---C---QIAIEKLNHCQMH	
ZTI	1	PWEQC-RSQIAIEKLNHCQMH	20
		P EQC R QI I+ LNHCQMH	
AIW56801	110	PREQCDR-QIPIQQLNHCQMH	129

Рис. 4. Сравнение аминокислотных последовательностей зрелого SFTI-1 [Luckett et al., 1999], фрагмента предшественника PawS1, включающего SFTI-1 и малую субъединицу запасного 2S альбумина подсолнечника [Mylne et al., 2011b], N-концевого фрагмента ингибитора трипсина из семян *Zinnia elegans* Jacq. ZTI [Konarev et al., 2004] и фрагмента предшественника PawS1a *Zinnia haageana* Regel [Jayasena et al., 2014, GenBank: AIW56801]. Последовательность SFTI-1 выделена подчеркиванием, а малой субъединицы 2S альбумина – серым цветом.

Fig. 4. Alignment of amino acid sequences of mature SFTI-1 [Luckett et al., 1999], a fragment of the PawS1 precursor including SFTI-1 and the small subunit of sunflower storage albumin 2S [Mylne et al., 2011b], the N-terminal fragment of the trypsin inhibitor from the seeds of *Zinnia elegans* Jacq. ZTI [Konarev et al., 2004], and a fragment of the PawS1a precursor from *Zinnia haageana* Regel [Jayasena et al., 2014, GenBank: AIW56801]. The SFTI-1 sequence is underlined, and the small subunit of 2S albumin is in gray.

Одна из уникальных черт SFTI-1 – его чрезвычайно узкая распространенность, ограниченная лишь видами рода *Helianthus* и ближайших к нему родов подтрибы *Helianthinae*. Большинство характерных для растений типов (семейств) ингибиторов протеаз представлены во многих или в большинстве таксонов растений, а многие имеют гомологов и у животных. Это справедливо, например, для представителей семейства картофельного ингибитора химотрипсина I [Baskova, Zavalova, 2001], VhTI-подобных белков или α -харпининов [Nolde et al., 2011] и других. BBI-подобные ингибиторы трипсина, помимо многих таксонов растений, найдены в коже лягушек, причем ряд из них по размеру и структуре (кроме замкнутости в кольцо) сходны с SFTI-1 [Malik et al., 2015]. Исследователи полагают, что гомология SFTI-1 с ингибиторами семейства BBI растений и BBI-подобными ингибиторами амфибий, ингибиторов семейства картофельного ингибитора I из растений и гомологичных ингибиторов из пиявок или VhTI-подобных ингибиторов из растений с двуспиральными ингибиторами из моллюсков объясняется конвергенцией в ходе независимой эволюции, хотя прямых подтверждений этому нет.

Следует еще раз отметить, что новые гены, как правило, возникают в результате преобразования уже существующих генетических структур. Среди механизмов такого преобразования, возможно имеющих отношение к возникновению SFTI-1, можно отметить дубликацию генов, их слияние (gene fusions), а также формирование новых генов из некодирующих последовательностей [Kaessmann, 2010]. При этом остается вопрос о быстром формировании «с нуля» такой высокоспециализированной и совершенной структуры как SFTI-1, имеющей в то же время сходство с известными у других растений ингибиторами семейства BBI. В связи с этим представляется интересным рассмотреть и другие возможные пути происхождения SFTI-1, в том числе, той «затравки», на базе которой сформировался данный белок.

Как уже говорилось выше, очевидно сходство SFTI-1 с ингибиторной петлей ингибиторов типа BBI. BBI характерны, в первую очередь, для злаков, бобовых и еще нескольких таксонов, но не для Сложноцветных и других представителей клада Астерида. При этом те же австралийские исследователи обнаружили BBI у мхов [James et al., 2017]. По мнению авторов, на основе BBI мхов в ходе эволюции сформировались «одноголовые» BBI однодольных с одной ингибиторной петлей и «двухголовые» BBI двудольных с двумя такими петлями, то есть несколько отличающиеся по структуре ингибиторы обоих таксонов имеют общее происхождение. Таким образом, у дальних предков всех цветковых растений, включая подсолнечник, соответствующие SFTI-1 структуры присутствовали, то есть BBI не совсем «чужие» для сложноцветных. Здесь может быть уместным упомянуть публикацию Kreis et al. (1985), в которой были выявлены эволюционные связи BBI с другими растительными белками, включая запасные и ингибиторы ферментов. По мнению этих авторов, структурные гены этих белков возникли из одного анцестрального гена, предположительно ИП. Дубликация гена и последующая дивергенция привела к появлению ингибиторов типа BBI. Дубликации одного из домен-кодирующих участков гена дали начало гену, кодирующему ряд гомологичных доменов, которые в результате дивергенции преобразовались в гены α -глиаина и HMW глютеина пшеницы, а также 2S альбуминов бобовых и других растений. На основании этих соображений, можно предположить, что проальбумин PawS1 теоретически может являться результатом дубликации и последующей дивергенции, сопровождающейся множественными рекомбинациями некоего прото-BBI гена, приведшими в итоге к формированию гена, кодирующего несколько доменов. Первый домен мог дойти до нашего времени в форме SFTI-1 – сильно «урезанного» фрагмента BBI (еще более сокращенного, чем одноголовые BBI однодольных), а остальные – 2S альбумина.

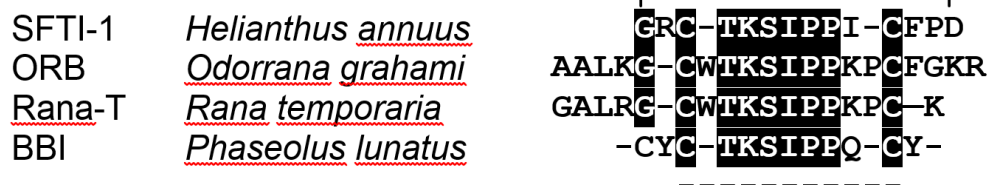


Рис. 5. Аминокислотные последовательности низкомолекулярных ингибиторов трипсина из семян подсолнечника (SFTI-1) [Luckett et al., 1999] и кожи амфибий с ингибиторными петлями (- - -) [Malik et al., 2015], гомологичными петле ингибитора типа BBI из лимских бобов [Debreczeniy et al., 2003]. Остатки идентичные SFTI-1 выделены светлым шрифтом на темном фоне.

Fig. 5. Amino acid sequences of low-molecular-weight trypsin inhibitors from sunflower seeds (SFTI-1) and amphibian skin with inhibitor loops (- - -) [Malik et al., 2015] homologous to the loop of the BBI-type inhibitor from lima beans [Debreczeniy et al., 2003]. Residues identical to those of the SFTI-1 are shown in black boxes.

Следующий ряд предположений может быть основан на гомологии SFTI-1 с ингибиторами трипсина и другими белками, обнаруженными, как у растений, так и у эволюционно далеких от них организмов. Очень близкие SFTI-1 по размеру и первичной структуре ИТ были найдены, как это ни покажется странным, в коже амфибий [Li et al., 2007; Malik et al., 2015]. Они там присутствуют наряду с другими антимикробными пептидами и токсинами, но в отличие от SFTI-1 они не циклические. Различия в их ингибиторных петлях заключаются лишь в двух дополнительных аминокислотных остатках у ингибиторов из амфибий (Рис. 5). Эти авторы, а также [Elliott et al., 2014] полагают, что эволюционно они никак не связаны с другими известными белковыми ингибиторами, и что ВБИ-подобные ингибиторы у лягушек, как и ингибитор у подсолнечника возникли в результате конвергенции.

Чтобы проверить это предположение, мы сравнили известные аминокислотные последовательности предшественников данных ВБИ-подобных ингибиторов протеаз с другими ингибиторами у амфибий (Рис. 6). Обнаружилось явное, на наш взгляд, сходство предшественников у ВБИ-подобных ингибиторов и ингибиторов семейства Казалья у амфибий. Отметим, что последовательности ингибиторных петель как ингибиторов Казалья, так, впрочем, и ингибиторов типа Бауман-Бирк из растений весьма изменчивы. Так, аминокислотная последовательность второй

ингибиторной петли из ВБИ люцерны «CTLSIPAQC» (Рис.2) отличается от последовательности первой петли «CTKSIPPQC» не в меньшей степени, чем последовательности гомологичных петель ингибиторов Казалья из амфибий.

Важны ключевые для функционирования ингибитора остатки – два остатка цистеина, замыкающие ингибиторную петлю, остаток в позиции P1, определяющий специфичность ингибитора к тем или иным протеазам, и один или два остатка пролина. Например, у ингибитора Казалья 1 даже длина последовательности сигнального пептида с пропептидом, до первого остатка цистеина в ингибиторной петле, совпадает с таковой у ВБИ-подобного ингибитора из другой амфибии. То есть, можно предположить, что ВБИ-подобные ингибиторы у амфибий могли возникнуть не в ходе полностью независимой конвергентной эволюции, а в результате преобразования и упрощения какой-то исходной формы ингибитора протеаз, которая дала начало ингибиторам Казалья и ВБИ-подобным формам ингибитора. Конечно, при подобном допущении нужно учитывать, что ингибиторы Казалья и ВБИ существенно отличаются по пространственной организации и расположению дисульфидных связей вне ингибиторных петель, однако сходство первичных структур их ингибиторных петель заслуживает более внимательного рассмотрения.

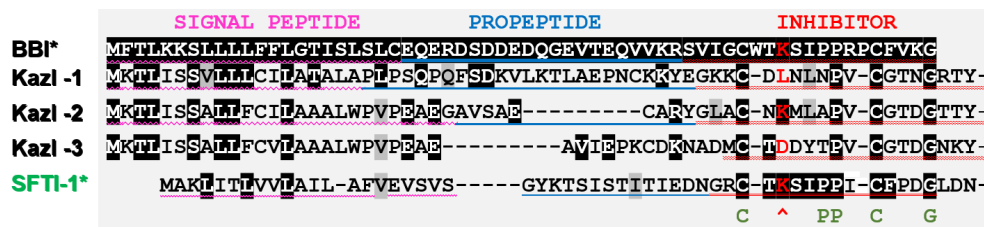


Рис. 6. Сравнение аминокислотных последовательностей предшественников ВБИ-подобного ингибитора трипсина (*) и ингибиторов протеаз типа Kazal (Kazal) из кожи амфибий и SFTI-1* из семян подсолнечника. BBI*, предшественник ВБИ-подобного ингибитора трипсина из *Odorrana versabilis* Liu and Hu CAO98859; KazI-1, предшественник ингибитора протеаз Казалья из *Cruziohyala calcarifer* (Boulenger, 1902) ANN87755; KazI-2, предшественник ингибитора трипсина Казалья из *C. calcarifer* ANN87740; KazI-3, предшественник ингибитора протеаз Казалья PSKP-1 из *Phyllomedusa nordestina* (Caramaschi, 2006) AFY11407; SFTI-1* (----) в составе фрагмента предшественника запасного 2S альбумина PawS1 из семян подсолнечника *Helianthus annuus* (XP_022026963). ^, остатки P1, определяющие специфичность ингибиторов к протеазам (выделены красным шрифтом). Остатки идентичные остаткам предшественника ВБИ-подобного ингибитора трипсина из *O. versabilis* выделены светлым шрифтом на черном фоне, консервативные замены выделены серым цветом.

Fig. 6. Alignment of amino acid sequences of precursors of BBI-like trypsin inhibitor (*) and Kazal-type protease inhibitors from amphibian skin and SFTI-1* from sunflower seeds.

BBI*, *Odorrana versabilis* Liu and Hu Bowman-Birk trypsin inhibitor precursor CAO98859; KazI-1, *Cruziohyala calcarifer* (Boulenger, 1902) Kazal proteinase inhibitor precursor ANN87755; KazI-2, *C. calcarifer* Kazal trypsin inhibitor precursor TI ANN87740; KazI-3, *Phyllomedusa nordestina* (Caramaschi, 2006) Kazal protease inhibitor PSKP-1 AFY11407. SFTI-1* (----) as part of PawS1, precursor of *Helianthus annuus* 2S seed storage albumin XP_022026963. ^, residues P1, determining the specificity of the inhibitors to proteases (shown in red letters). Residues identical to those of the *O. versabilis* Bowman-Birk-like trypsin inhibitor precursor are shown in black boxes, conserved substitutions are in grey boxes: nonrelated residues are in black letters in white boxes.

Циклический ингибитор трипсина из семян подсолнечника SFTI-1

Мы провели более детальный поиск гомологов и для SFTI-1 (Рис. 7). Следует отметить, что ингибиторы семейства Казалья, широко распространены у животных, человека и других организмов, где выполняют ряд важнейших функций. Но они есть и у растений. Они выявлены у представителей многих таксонов цветковых растений в том числе, у сложноцветных. Кроме того, они есть у многих грибов, оомицетов и даже бактерий. Рисунок демонстрирует очевидное сходство аминокислотных последовательностей в районе ингибиторных петель между предшественниками SFTI-1 подсолнечника, ингибиторов Bowman-Birk бобовых, ингибиторов Казалья у фитофотры, актинии, и человека, а также ингибиторов типа WAP (Whey acidic protein) у обезьян и так далее. Гипотетический белок лягушки *Xenopus tropicalis* (Gray, 1864), по-видимому, также входит в круг указанных ингибиторов с остатком аспарагина (N) в позиции P1, определяющим, теоретически, специфичность к AEP [Poreba, 2019].

Что удивительно, в предшественниках ингибиторов трипсина типа Казалья и WAP у приматов примерно в тех же позициях, что и у PawS1 подсолнечника присутствуют потенциальные сайты протеолиза (и циклизации) аспарагинил эндопептидазой – остатки аспарагина (N) и аспарагиновой кислоты (D). Кроме того, у ингибиторов из фитофотры и актинии позиции остатка аспарагиновой кислоты совпадают с позицией остатка D № 14 SFTI-1. Какова роль этих сайтов в предшественниках ингибиторов протеаз у приматов, пока не ясно, хотя известно, что циклические пептиды широко представлены в их организмах [Falanga et al., 2017; Behsaz et al., 2020]. В качестве любопытного факта можно отметить и видимую гомологию SFTI-1 и ингибиторов протеаз Казалья с участками последовательности проламинов злаков. Интересно, что гидролизаты глиадинов обладают ингибирующей активностью к некоторым пептидазам [Thewissen et al., 2011].

Organism	Inhibitor/ Protein	UniProtKB	AEP	P1	AEP
<i>Helianthus annuus</i>	SFTI-1	1SFI_I	1	G	14
<i>Helianthus annuus</i>	PawS1*	Q4GWU5	-EDNG-	RCTKSIPPICFPD	GLDN-
<i>Glycine max</i>	BBI*	KRH40470	-CDKC-	YCSKSIPPCKCY	CADVGI-
<i>Medicago truncatula</i>	BBI*	AES80150	-CDSC-	ECTKSIPPOCH	CTDIGE-
<i>Helianthus annuus</i>	Kazal inhibitor*	KAF5795504.1	-PEFCP	INCFR	-PDEVCGADNV
<i>Phytophthora infestans</i>	Kazal inhibitor*	AAT00508	-GDKCPT	RCTRDYRPI	CGSDGICITY-
<i>Homo sapiens</i>	Kazal inhibitor*	P00995	-ELNG-	CTKIYDPV	CGTDGENTY-
<i>Pan troglodytes</i>	WAP12 inhibitor*	NP_001129325	-ADNV-	RCFKSDPP	QCHTDQDCL-
<i>Macaca mulatta</i>	WAP12 inhibitor*	EHH19667	-ADNI-	RCFKSDPP	QCHTDQDCL-
<i>Exaiptasia pallida</i>	Kazal inhibitor*	XP_020897061	-CQAI-	RCSKDFK	PVCGSDGVSY-
<i>Xenopus tropicalis</i>	hypot. protein*	OCA45968	-CNGN-	SCONVEPPH	CEGLFEKK-
<i>Aegilops sharonensis</i>	alpha-gliadin*	AMS25618	-TLPA-	MENVYIP	PPYCSTTIAP-
<i>Triticum aestivum</i>	gamma-gliadin*	AAA34272	-TLPT-	MENVYV	PPDCSTINVPY-

Рис. 7. Сравнение фрагментов аминокислотных последовательностей SFTI-1 и предшественников (*) различных белков, включающих ингибиторные петли SFTI-1 подсолнечника (PawS1), ингибиторов Bowman-Birk, Kazal и WAP из растений и других организмов, а также участки последовательностей предшественников проламинов злаков. AEP со стрелкой – сайты протеолиза PawS1 аспарагинил эндопептидазой. P1 – остатки, определяющие специфичность ингибиторов к протеазам (выделены цветным шрифтом). Остатки идентичные остаткам предшественника PawS1 выделены светлым шрифтом на черном фоне, консервативные замены выделены серым цветом.

Fig. 7. Alignment of amino acid sequence fragments of SFTI-1 and precursors (*) of various proteins, including inhibitory loops of sunflower SFTI-1 (PawS1), Bowman-Birk, Kazal, and WAP inhibitors from plants and other organisms, and sequence fragments of cereal prolamins. AEP with an arrow are the sites of PawS1 proteolysis by asparaginyl endopeptidase. P1, residues that determine the specificity of inhibitors to proteases (highlighted in color). Residues identical to residues of the PawS1 precursor are highlighted in light font on a black background; conservative substitutions are highlighted in gray.

Очевидно, главное – есть сходство первичной структуры в области ингибиторных петель у предшественника SFTI-1 и ингибиторов протеаз типа BBI, Kazal и WAP из различных организмов. Это дает основание высказать несколько из возможных предположений о происхождении SFTI-1. Например, он мог возникнуть на основе преобразований существующих структур в самом подсолнечнике. У него найдены гены, кодирующие белки, гомологичные представителям “суперсемейства доменов Казала” (Kazal domain superfamily protein), например, KAF5795504.1 (Рис. 7), причем положению остатка лизина (K) в позиции P1 у SFTI-1 соответствует остаток аргинина (R) у упомянутого белка. Как известно, лизин и аргинин в данной позиции определяют специфичность ингибитора к трипсину, а у родственных подсолнечнику видов гомологи SFTI-1 в позиции P1 содержат аргинин [Jayasena et al., 2017]. Известно, что ингибиторы протеаз Казала у растений способны подавлять развитие фитопатогенных грибов и бактерий [Sánchez et al., 2026].

Процесс внедрения «затравки» для будущего SFTI-1 в предковый ген 2S альбумина мог проходить, например, с участием мобильных генетических элементов, играющих важную роль в эволюции подсолнечника [Staton et al., 2012; Ventimiglia et al., 2023]. Самое радикальное предположение – горизонтальный перенос [Soucy et al., 2015] генетического материала, кодирующего ингибиторную петлю от ингибитора Казала (или BBI) из паразитических растений, оомицетов типа фитофторы (Рис. 7) или грибов, контактирующих с растением хозяином на клеточном уровне. Конечно, горизонтальный перенос генов между эукариотами, в частности, растениями – явление значительно более редкое, чем между прокариотами или между прокариотами и эукариотами, однако он существует [Keeling, 2024]. Известны примеры произошедших десятки миллионов лет назад переносов генов из паразитических растений семейства *Orobanchaceae* в растения-хозяева, принадлежащие к различным таксономическим группам [Philips et al., 2022], причем эти гены теперь несут важные сельскохозяйственные культуры [Hibdige et al., 2021]. У представителей *Orobanchaceae* выявлены гены ингибиторов протеаз Казала [GenBank: GER32220.1; Yoshida et al., 2019], а к этому семейству принадлежит и опасный паразит подсолнечника – заразиха *Orobanche cumana* Wallr. Паразитические растения из семейства *Orobanchaceae* способны выступать не только как доноры генов для растений-хозяев, но и как реципиенты. Это было показано на примере генов токсичных для насекомых запасных альбуминов,

воспринятых паразитами от бобовых [Zhang et al., 2013]. Отдельный интерес в связи с темой настоящего обзора представляют оомицеты, среди которых много опасных фитопатогенов [Wang et al., 2025]. Фитофтора, отдельные виды которой представляют угрозу и для подсолнечника [Gulya et al., 1997], при взаимодействии с растением выделяет множество форм ингибитора Казала, которые подавляют защитные протеазы растения и тем самым ослабляют его иммунитет [Tian et al., 2005a, 2005b]. Примеры горизонтального переноса генов от оомицетов в растения пока не известны, однако интересно, что они сами, включая фитофтору, приобрели ферменты, обеспечивающие разрушение тканей хозяина, за счет горизонтального переноса генов от грибов, что способствовало лучшей адаптации оомицетов к паразитизму на растениях [Richards et al., 2011; Savory et al., 2015].

Предпосылки для возможного переноса обсуждаемых генов или их фрагментов и их закрепления в геноме, в частности, в составе генов 2S альбуминов могли возникнуть в момент каких-то стрессов, расшатывающих стабильность генетического аппарата растения, например, в очень неблагоприятных для растения условиях или в момент произошедшего около 30 миллионов лет назад удвоения генома подсолнечника [Barker et al., 2008; Badouin et al., 2017].

Заключение

Ингибитор SFTI-1 представляет собой универсальный и технологичный пептид, отличающийся малым размером, стабильностью и высоким биоинженерным потенциалом. Перспективы его практического применения, в частности, в медицине трудно переоценить. С другой стороны, выяснение происхождения SFTI-1 может расширить представления о путях формирования новых генов, включая тех из них, которые контролируют различные по структуре, но, возможно, функционально связанные белки. Как SFTI-1 у подсолнечника, так и пептидный ингибитор C2, синтезирующиеся на одной полипептидной цепи с запасными белками могут защищать последних от протеаз фитофагов. Вопрос о происхождении уникального циклического ингибитора SFTI-1 у подсолнечника пока нельзя считать окончательно закрытым. По-видимому, помимо теории конвергентного с BBI происхождения данного ингибитора, по которой практически из ничего довольно быстро возникла такая совершенная и высокоспециализированная структура, следует рассматривать и другие возможные пути эволюции данного белка, в том числе, базирующиеся на преобразованиях известных и широко

распространенных у разных организмов эволюционно древних белковых структур.

Автор благодарен доктору биологических наук И.Н. Анисимовой за ценные замечания, сделанные при подготовке рукописи.

Работа выполнена в рамках государственного задания согласно тематическому плану ВИР по проекту No FGEM-2022-0005 «Растительные ресурсы масличных и прядильных культур ВИР как основа теоретических исследований и их практического использования» и по тематическому плану ВИЗР по проекту No FGEU-2025-0002.

Рукопись получена редакцией 5 марта 2026 г.

Принята к публикации 12 марта 2026 г.

Литература

1. Анисимова И.Н., Алпатьева Н.В., Горюнова С.В. и др. Структурная изменчивость гена богатого метионином альбумина SFA8 подсолнечника. *Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции*. 2018. 179(4). 91-103. DOI: 10.30901/2227-8834-2018-4-91-103
2. Конарев А.В. Компонентный состав и генетический контроль ингибиторов α -амилаз насекомых из зерна пшениц и эгилопсов. *Докл ВАСХНИЛ*. 1982. 6. 42-44.
3. Конарев А.В. Молекулярные аспекты иммунитета растений и их коэволюции с насекомыми. *Биосфера*. 2017. 9(1). 79-99. DOI: 10.24855/biosfera.v9i1.325
4. Конарев А.В., Фомичева Ю.В. Перекрёстный анализ взаимодействия компонентов α -амилаз и протеиназ насекомых с белковыми ингибиторами из эндосперма пшеницы. *Биохимия*. 1991. 56(4). 628-638.
5. Конарев Ал.В. Ингибиторы гидролаз в изучении генофонда пшеницы и родственных ей злаков. *Сб. науч. тр. по прикл. бот. ген. и сел. ВИР*. 1987. 114. 34-47.
6. Конарев Ал.В. Анализ ингибиторов протеиназ из зерна пшеницы методом желатиновых реплик. *Биохимия*. 1986. 51(2). 195-201
7. Конарев Ал.В. Белковые ингибиторы гидролаз в защитных механизмах растений. В кн: *Защита растений в условиях реформирования агропромышленного комплекса: экономика, эффективность, экологичность. Тез. докл. Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений*. 1995. 205-206.
8. Конарев В.Г., Гаврилюк И.П., Губарева Н.К. и др. Под ред. В.Г.Конарева. Идентификация сортов и регистрация генофонда культурных растений по белкам семян. 2000с. Санкт-Петербург: ВИР. 2000. 186 С.
9. Кузнецова С.С., Колесанова Е. Ф., Таланова А.В. и др. Перспективы создания новых ингибиторов терапевтически значимых сериновых протеаз на основе кноттинов и пептидного ингибитора трипсина из семян подсолнечника (SFTI 1). *Биомед. химия*. 2016. 62(4). 353-368. DOI: 10.18097/PBMC20166204353
10. Abdalla MA, McGaw LJ. Natural cyclic peptides as an attractive modality for therapeutics: A mini review. *Molecules*. 2018. 23(8). 2080. DOI: 10.3390/molecules23082080
11. Apoorva OS, Shukla K, Khurana A et al. Proteases: Role in various human diseases. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2025. 26(14). 2257-2269. DOI: 10.2174/0113892010316162240910103659
12. Badouin H, Gouzy J, Grassa C et al. The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution. *Nature*. 2017. 546. 148–152. DOI: 10.1038/nature22380
13. Barker MS, Kane NC, Matvienko M et al. Multiple paleopolyploidizations during the evolution of the Compositae reveal parallel patterns of duplicate gene retention after millions of years. *Mol. Biol. Evol.* 2008. 25(11). 2445-2455. DOI: 10.1093/molbev/msn187
14. Baskova IP, Zavalova LL. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry (Moscow)*. 2001. 66. 703–714. DOI: 10.1023/A:1010223325313
15. Behsaz B, Mohimani H, Gurevich A et al. De novo peptide sequencing reveals many cyclopeptides in the human gut and other environments. *Cell Systems*. 2020. 10(1). 99-108. DOI:10.1016/j.cels.2019.11.007
16. Brady RL, Luckett S, Shewry PR et al. Serine protease inhibitor. (Patent No. PCT/GB99/03945). 1999
17. Brady RL, Shewry PR, Luckett S et al. Peptide inhibitor of Browman-Birk type (Patent No. WO031139A1). 2000 World Intellectual Property Organization.
18. Caceres CC, Bansal PS, Navarro S et al. An engineered cyclic peptide alleviates symptoms of inflammation in a murine model of inflammatory bowel disease. *J. Biol. Chem.* 2017. 292(24). 10288-10294. DOI: 10.1074/jbc.M117.779215
19. Chan LY, Craik DJ, Daly NL. Cyclic thrombospondin-1 mimetics: grafting of a thrombospondin sequence into circular disulfide-rich frameworks to inhibit endothelial cell migration. *Biosci. Rep.* 2015. 35(6) e00270. DOI: 10.1042/BSR20150210
20. Chan LY, Craik DJ, Daly NL. Dual-targeting anti-angiogenic cyclic peptides as potential drug leads for cancer therapy. *Sci Rep.* 2016. 6. 35347. DOI:10.1038/srep35347
21. Chekan JR, Mydy LS, Pasquale MA et al. Plant peptides—redefining an area of ribosomally synthesized

- and post-translationally modified peptides. *Nat. Prod. Rep.* 2024. 41(7). 1020-1059. DOI: 10.1039/D3NP00042G
22. Cid-Gallegos MS, Corzo-Ríos LJ, Jiménez-Martínez C et al. Protease inhibitors from plants as therapeutic agents - a review. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2022. 77(1). 20–29. DOI:10.1007/s11130-022-00949-4
23. Clemente M, Corigliano MG, Pariani SA et al. Plant serine protease inhibitors: biotechnology application in agriculture and molecular farming. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(6). 1345. DOI: 10.3390/ijms20061345
24. Conners R, Konarev AV, Forsyth J et al. An unusual helix-turn-helix protease inhibitory motif in a novel trypsin inhibitor from seeds of veronica (*Veronica hederifolia* L.). *J. Biol. Chem.* 2007. 282. 27760–27768. DOI: 10.1074/jbc.M703871200
25. Craik DJ, Lee MH, Rehm FB et al. Ribosomally-synthesised cyclic peptides from plants as drug leads and pharmaceutical scaffolds. *Bioorg. Med. Chem.* 2018. 26(10). 2727-2737. DOI:10.1016/j.bmc.2017.08.005
26. Craik DJ, Swedberg JE, Mylne JS et al. Cyclotides as a basis for drug design. *Expert Opin. Drug Discov.* 2012. 7(3). 179-194. DOI: 10.1517/17460441.2012.661554
27. D'Souza C., Henriques S.T., Wang C.K., Cheneval O., Chan L.Y., Bokil N.J., Sweet M.J., Craik D.J. Using the MCoTI-II cyclotide scaffold to design a stable cyclic peptide antagonist of SET, a protein overexpressed in human cancer // *Biochemistry.* 2016. V. 55(2).P. 396–405. DOI:10.1021/acs.biochem.5b00529
28. de Veer SJ, Ukolova SS, Munro CA et al. Mechanism-based selection of a potent kallikrein-related peptidase 7 inhibitor from a versatile library based on the sunflower trypsin inhibitor SFTI-1. *Pept. Sci.* 2013. 100. 510–518. DOI: 10.1002/bip.22231
29. de Veer SJ, White AM, Craik DJ. Sunflower trypsin inhibitor-1 (SFTI-1): Sowing seeds in the fields of chemistry and biology. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021. 60(15). 8050-8071. DOI: 10.1002/anie.202006919
30. Debreczeni JÉ, Bunkóczy G, Girmann B et al. In-house phase determination of the lima bean trypsin inhibitor: a low-resolution sulfur-SAD case. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2003. 59(2). 393-395. DOI: 10.1107/S0907444902020917
31. Deraison C, Vergnolle N. Proteases in intestinal health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2026. 23. 6–28. DOI: 10.1038/s41575-025-01129-w
32. Di Cera E. Serine proteases. *IUBMB life.* 2009. 61(5). 510-515. DOI: 10.1002/iub.186
33. Divekar PA, Rani V, Majumder S et al. Protease inhibitors: an induced plant defense mechanism against herbivores. *J. Plant Growth Regul.* 2023. 42(10). 6057-6073. DOI: 10.1007/s00344-022-10767-2
34. Du J, Chan LY, Poth AG et al. Discovery and characterization of cyclic and acyclic trypsin inhibitors from *Momordica dioica*. *J. Nat. Prod.* 2019. 82(2). 293-300. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00716
35. Dubovenko AG, Dunaevsky YE, Belozersky MA et al. Trypsin-like proteins of the fungi as possible markers of pathogenicity. *Fungal biology.* 2010. 114(2-3). 151-159. DOI:10.1016/j.fumbio.2009.11.004
36. Durek T, Kaas Q, White AM et al. Melanocortin 1 receptor agonists based on a bivalent, bicyclic peptide framework. *J. Med. Chem.* 2021. 64(14). 9906-9915. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00095
37. Elliott AG, Delay C, Liu H et al. Evolutionary origins of a bioactive peptide buried within preproalbumin. *Plant Cell.* 2014. 26(3). 981–995. DOI: 10.1105/tpc.114.123620
38. Falanga A, Nigro E, De Biasi MG et al. Cyclic peptides as novel therapeutic microbicides: engineering of human defensin mimetics. *Molecules.* 2017. 22(7). 1217. DOI: 10.3390/molecules22071217
39. Franke B., Mylne J.S., Rosengren K.J. Buried treasure: biosynthesis, structures and applications of cyclic peptides hidden in seed storage albumins // *Nat. Prod. Rep.* 2018. V. 35(2). P. 137-146. DOI: 10.1039/C7NP00066A
40. González-Pérez S. Sunflower proteins. In: E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.J. Salas (Eds) *Sunflower.* 2015. Academic Press and AOC Press. 331-393. DOI: 10.1016/B978-1-893997-94-3.50018-0.
41. Gulya T, Rashid K, Masirevic SM. Sunflower diseases. A.A. Schneiter (Ed.) *Sunflower technology and production.* 1997. V.35. Soil Science Society of America, Inc. 263-379. DOI: 10.2134/agronmonogr35.c6
42. Hashemzaei M, Nimrouzi M, Salehi M et al. Therapeutic potential of Bowman-Birk inhibitors in various disorders: A comprehensive review. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 2025. 15. 100310. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2025.100310
43. Hellinger R, Gruber CW. Peptide-based protease inhibitors from plants. *Drug Discov. Today.* 2019. 24(9). 1877-1889. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.026
44. Helmy NM, Parang, K. Cyclic peptides with antifungal properties derived from bacteria, fungi, plants, and synthetic sources. *Pharmaceuticals.* 2023. 16(6). 892. DOI: 10.3390/ph16060892
45. Hibdige SGS, Raimondeau P, Christin P-A et al. Widespread lateral gene transfer among grasses. *New Phytol.* 2021. 230(6). 2474–2486. DOI: 10.1111/nph.17328
46. James AM, Jayasena AS, Zhang J et al. Evidence for ancient origins of Bowman-Birk inhibitors from *Selaginella moellendorffii*. *The Plant Cell.* 2017. 29(3). 461-473. DOI: 10.1105/tpc.16.00831
47. Jayasena AS, Fisher MF, Panero JL et al. Stepwise evolution of a buried inhibitor peptide over 45 My. *Mol. Biol. Evol.* 2017. 34(6). 1505-1516. DOI: 10.1093/molbev/msx104

48. Jayasena AS, Secco D, Bernath-Levin K et al. Next generation sequencing and de novo transcriptomics to study gene evolution. *Plant Methods*. 2014. 10(1). 34. doi: 10.1186/1746-4811-10-34
49. Kaessmann H. Origins, evolution, and phenotypic impact of new genes. *Genome Research*. 2010. 20(10). 1313-1326. DOI: 10.1101/gr.101386.109
50. Kaiser KP, Bruhn LC, Belitz HD. Protease-inhibitor in potatoes. Protein, trypsin - and chymotrypsin, inhibitor patterns by isoelectric focusig in polyacrylamide. A rapid method for identification of potato varieties. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 1974. 154. 339-347. DOI: 10.1007/BF01140819
51. Keeling PJ. Horizontal gene transfer in eukaryotes: aligning theory with data. *Nat. Rev. Genet.* 2024. 25(6). 416-430. DOI: 10.1038/s41576-023-00688-5
52. Kennedy AR. The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68(6). 1406S-1412S. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1406S
53. Kintzing JR, Cochran JR. Engineered knottin peptides as diagnostics, therapeutics, and drug delivery vehicles. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2016. 34. 143–150. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.08.022
54. Konarev A, Anisimova I, Gavrilova V et al. Novel proteinase inhibitors in seeds of sunflower (*Helianthus annuus* L.): polymorphism, inheritance and properties. *Theor. Appl. Genet.* 2000a. 10. 82–88 DOI: 10.1007/s001220050012
55. Konarev AV. Identification of albumin 0.19 in grain protein of cereals. *Cereal Chem.* 1978. 55(6). 927-936.
56. Konarev AV. Interaction of insect digestive enzymes with plant protein inhibitors and host-parasite coevolution. *Euphytica*. 1996. 92. 89–94. DOI: 10.1007/BF00022833
57. Konarev AV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Serine proteinase inhibitors in the Compositae: distribution, polymorphism and properties. *Phytochemistry*. 2002a. 59(3). 279-291. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00463-0
58. Konarev AV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Polymorphism of inhibitors of hydrolytic enzymes present in cereal and sunflower seeds. In: Mugnozza, G.T.S., Porceddu, E., Pagnotta, M.A. (eds) Genetics and Breeding for Crop Quality and Resistance. Developments in Plant Breeding. 1999a. Vol. 8. Springer, Dordrecht. DOI: 10.1007/978-94-011-4475-9_16
59. Konarev AV, Griffin J, Konechnaya GY et al. The distribution of serine proteinase inhibitors in seeds of the Asteridae. *Phytochemistry*. 2004. 65(22). 3003-3020. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.08.022
60. Konarev AV, Kochetkov VV, Bailey JA et al. The detection of inhibitors of the *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary extracellular proteinases in sunflower // *J. Phytopathol.* 1999b. V. 147(2). P. 105-108. DOI: 10.1046/j.1439-0434.1999.147002105.x
61. Konarev AV, Lovegrove A. Novel detection methods used in conjunction with affinity chromatography for the identification and purification of hydrolytic enzymes or enzyme inhibitors from insects and plants. In: Magdeldin, S. (Ed.), Affinity Chromatography. InTech. 2012. 188–210. DOI: 10.5772/37618
62. Konarev AV, Tomooka N, Vaughan DA. Proteinase inhibitor polymorphism in the genus *Vigna* subgenus *Ceratotropis* and its biosystematic implications. *Euphytica*. 2002b. 123(2). 165-177. DOI: 10.1023/A:1014920309710
63. Konarev AIV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Polymorphism of inhibitors of hydrolytic enzymes present in cereal and sunflower seeds. Abst. XV EUCARPIA Congress (20-25 Sept.1998, Viterbo, Italy) "Genetics and breeding for crop quality and resistance". 1998. 34.
64. Konarev AIV. Insect and fungal enzyme inhibitors in study of variability, evolution and resistance of wheat and other Triticeae Dum. cereals. In: P.R. Shewry, A.S. Tatham Eds. Wheat Gluten. Royal Society of Chemistry. 2000b. 526-530. DOI: 10.1039/9781847552372-00526
65. Konarev VG, Gavriluk I.P., Gubareva N.K., Peneva T.I., Chmeleva Z.V., Konarev A.V., Akhmetov R.R., Giljazetdinov Sh.Ja., Sidorova V.V. Anisimova IN, Eggi EE et al. Molecular biological aspects of applied botany, genetics and plant breeding. Ed. V.G. Konarev. Series Theoretical basis of breeding. V. 1. St.-Petersburg, VIR. 1996b. 228 P.
66. Korsinczky ML, Schirra HJ, Rosengren KJ et al. Solution structures by 1H NMR of the novel cyclic trypsin inhibitor SFTI-1 from sunflower seeds and an acyclic permutant. *J. Mol. Biol.* 2001. 311(3). 579-591. DOI: 10.1006/jmbi.2001.4887
67. Kreis M, Forde BG, Rahman S et al. Molecular evolution of the seed storage proteins of barley, rye and wheat. *J. Mol. Biol.* 1985. 183(3). 499-502. DOI: 10.1016/0022-2836(85)90017-8
68. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970. 227(5259). 680-685. DOI: 10.1038/227680a0
69. Legowska A, Debowski D, Lesner A et al. Introduction of non-natural amino acid residues into the substrate-specific P1 position of trypsin inhibitor SFTI-1 yields potent chymotrypsin and cathepsin G inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. 17(9). 3302-3307. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.03.045
70. Lesner A, Legowska A, Wysocka M et al. Sunflower trypsin inhibitor 1 as a molecular scaffold for drug discovery. *Curr. Pharm. Des.* 2011. 17(38). 4308-4317. DOI: 10.2174/138161211798999393

71. Leung D, Abbenante G, Fairlie D.P. Protease inhibitors: current status and future prospects. *J. Med. Chem.* 2000. 43(3). 305-341. DOI: 10.1021/jm990412m
72. Li CY, De Veer SJ, White AM et al. Amino acid scanning at P5' within the Bowman-Birk inhibitory loop reveals specificity trends for diverse serine proteases. *J. Med. Chem.* 2019. 62(7). 3696-3706. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00211
73. Li J, Zhang C, Xu X et al. Trypsin inhibitory loop is an excellent lead structure to design serine protease inhibitors and antimicrobial peptides. *FASEB J.* 2007b. 21. 2466–2473. DOI: 10.1096/fj.06-7966com
74. López-Otín C, Bond JS. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J. Biol. Chem.* 2008. 283(45). 30433-30437. DOI: 10.1074/jbc.R800035200
75. Luckett S, Garcia RS, Barker JJ et al. High-resolution structure of a potent, cyclic proteinase inhibitor from sunflower seeds. *J. Mol. Biol.* 1999. 290(2). 525-533. DOI: 10.1006/jmbi.1999.2891
76. Mah J, Jayarajan V, Huang X et al. LEKTI-grafted sunflower trypsin inhibitor: A potential therapeutic for skin diseases. *J. Med. Chem.* 2025. 68(22). 24127–24135. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c01912
77. Malik U, Silva ON, Fensterseifer ICM et al. In vivo efficacy of anuran trypsin inhibitory peptides against staphylococcal skin infection and the impact of peptide cyclization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. 59(4). 2113-2121. DOI: 10.1128/aac.04324-14
78. MEROPS the Peptidase Database. 2026. <https://www.ebi.ac.uk/merops/cgi-bin/famsum?family=I12> (Accessed 21.02.2026)
79. Monsalve RI, Villalba M, Rico M et al. The 2S albumin proteins. *Eds E.N.C. Mills, P.R. Shewry. Plant Food Allergens.* 2004. Oxford: Blackwell Science. 42-56. DOI: 10.1002/9780470995174.ch3
80. Mosolov VV, Valueva TA. Proteinase inhibitors and their function in plants: a review. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2005. 41. 227–246. DOI: 10.1007/s10438-005-0040-6
81. Muratspahić E, Tomašević N, Koehbach J et al. Design of a stable cyclic peptide analgesic derived from sunflower seeds that targets the κ -opioid receptor for the treatment of chronic abdominal pain. *J. Med. Chem.* 2021. 64(13). 9042-9055. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00158
82. Mylne J. The perfect pill? [Proteinase inhibitors in sunflowers and drug delivery systems.]. *Australasian Science.* 2011a. 32(7). 30–32. doi: 10.3316/informit.645051701812367
83. Mylne JS, Colgrave ML, Daly NL et al. Albumins and their processing machinery are hijacked for cyclic peptides in sunflower. *Nat. Chem. Biol.* 2011b. 7. 257–259. DOI: 10.1038/nchembio.542
84. Mylne JS, Hara-Nishimura I, Rosengren KJ. Seed storage albumins: biosynthesis, trafficking and structures. *Funct. Plant. Biol.* 2014. 41. 671–677. DOI: 10.1071/FP14035
85. Nolde SB, Vassilevski AA, Rogozhin EA et al. Disulfide-stabilized helical hairpin structure and activity of a novel antifungal peptide EcAMP1 from seeds of barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*). *J. Biol. Chem.* 2011. 286(28). 25145-25153. DOI: 10.1074/jbc.M110.200378
86. Oparin PB, Mineev KS, Dunaevsky YE et al. Buckwheat trypsin inhibitor with helical hairpin structure belongs to a new family of plant defence peptides. *Biochem. J.* 2012. 446. 69–77. DOI: 10.1042/BJ20120548
87. Pantoja-Uceda D, Bruix M, Santoro J et al. Solution structure of allergenic 2S albumins. *Biochem. Soc. Trans.* 2002. 30(6). 919–924. DOI: 10.1042/bst0300919
88. Philips JG, Martin-Avila E, Robold AV. Horizontal gene transfer from genetically modified plants - Regulatory considerations. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. 971402. DOI: 10.3389/fbioe.2022.971402
89. Pitera L, Pitera V. Sunflower protein concentrate in animal nutrition: A Scoping review of nutritional value, processing, and trade. *Acta Univ. Agric. Silv. Mendelianae Brun.* 2025. 73(4-5). 267-277. DOI: 10.11118/actaun.2025.019
90. Poreba M. Recent advances in the development of legumain-selective chemical probes and peptide prodrugs. *Biol. Chem.* 2019. 400(12). 1529-1550. DOI: 10.1515/hsz-2019-0135
91. Qi RF, Song ZW, Chi CW. Structural features and molecular evolution of Bowman-Birk protease inhibitors and their potential application. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2005. 37(5). 283-292. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2005.00048.x
92. Quimbar P, Malik U, Sommerhoff CP et al. High-affinity cyclic peptide matriptase inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2013. 288(19). 13885-13896. DOI: 10.1074/jbc.M113.460030
93. Rawlings ND, Barrett AJ, Thomas PD et al. The MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors in 2017 and a comparison with peptidases in the PANTHER database. *Nucleic Acids Res.* 2018. 46(D1). D624-D632. DOI: 10.1093/nar/gkx1134
94. Rezende SB, Cândido ES, Migliolo L et al. Addressing antimicrobial resistance by using macrocyclic peptides. *Aust. J. Chem.* 2025. 78. CH25091. DOI: 10.1071/CH25091
95. Richards TA, Soanes DM, Jones MDM, et al. Horizontal gene transfer facilitated the evolution of plant parasitic mechanisms in the oomycetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. 108(37). 15258-15263. DOI: 10.1073/pnas.1105100108
96. Richardson M. Seed storage proteins: the enzyme inhibitors. In: Dey P.M., Harborne J.B (Eds.)

- Methods in Plant Biochemistry. 1991. V.5. Academic Press, New York. 259–305. DOI: 10.1271/bbb.60394
97. Riley BT, Ilyichova O, de Veer S, et al. KLK4 inhibition by cyclic and acyclic peptides: structural and dynamical insights into standard-mechanism protease inhibitors. *Biochemistry*. 2019. 58(21). 2524–2533. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00191
98. Ryan CA. Protease inhibitors in plants: genes for improving defense against insects and pathogens. *Annu. Rev. Phytopathol.* 1990. 28. 25–49. DOI: 10.1146/annurev.py.28.090190.002233
99. Sánchez MA, Strack KN, Mendoza-Morales LF, et al. Kazal-type serine protease inhibitors from *Arabidopsis thaliana* and *Toxoplasma gondii* exhibit antimicrobial activity against plant pathogens. *Sci. Rep.* 2026. 16. 4606. DOI: 10.1038/s41598-025-34654-4
100. Savory F, Leonard G, Richards TA. The role of horizontal gene transfer in the evolution of the oomycetes. *PLoS Pathog.* 2015. 11(5). e1004805. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004805.
101. Shamsi TN, Parveen R, Fatima S. Characterization, biomedical and agricultural applications of protease inhibitors: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. 1(91). 1120–33. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.069
102. Shea Z, Ogando do Granja M, Fletcher EB et al. A review of bioactive compound effects from primary legume protein sources in human and animal health. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024. 46(5). 4203–4233. DOI: 10.3390/cimb46050257
103. Shirsat H, Datt M, Kale A et al. Plant defense peptides: Exploring the structure–function correlation for potential applications in drug design and therapeutics. *ACS Omega.* 2025. 10(8). 7583–7596. DOI: 10.1021/acsoomega.4c11339
104. Soucy S, Huang J, Gogarten J. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat. Rev. Genet.* 2015. 16. 472–482. DOI: 10.1038/nrg3962
105. Souza PF, Vasconcelos IM, Silva FD et al. A 2S albumin from the seed cake of *Ricinus communis* inhibits trypsin and has strong antibacterial activity against human pathogenic bacteria. *J. Nat. Prod.* 2016. 79(10). 2423–2431. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01096
106. Sreerama YN, Gowda LR. Antigenic determinants and reactive sites of a trypsin/chymotrypsin double-headed inhibitor from horse gram (*Dolichos biflorus*). *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* 1997. 1343(2). 235–242. DOI:10.1016/S0167-4838(97)00117-9
107. Srikanth S, Chen Z. Plant protease inhibitors in therapeutics-focus on cancer therapy. *Front. Pharmacol.* 2016. 7. 470. DOI: 10.3389/fphar.2016.00470
108. Staton SE, Bakken BH, Blackman BK et al. The sunflower (*Helianthus annuus* L.) genome reflects a recent history of biased accumulation of transposable elements. *Plant J.* 2012. 72(1). 142–153. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2012.05072.x
109. Swedberg JE Li CY, de Veer SJ et al. Design of potent and selective cathepsin G inhibitors based on the sunflower trypsin inhibitor-1 scaffold. *J. Med. Chem.* 2017. 60(2). 658–67. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01509
110. Tan NH, Zhou J. Plant cyclopeptides. *Chem. Rev.*, 2006. 106(3). 840–895. DOI: 10.1021/cr040699h
111. Thewissen BG, Pauly A, Celus I et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by wheat gliadin hydrolysates. *Food Chem.* 2011. 127(4). 1653–1658. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.11.171
112. Tian M, Benedetti B, Kamoun S. A Second Kazal-like protease inhibitor from *Phytophthora infestans* inhibits and interacts with the apoplastic pathogenesis-related protease P69B of tomato. *Plant Physiol.* 2005a. 38(3). 1785–93. DOI: 10.1104/pp.105.061226.
113. Tian M, Kamoun S. A two disulfide bridge Kazal domain from *Phytophthora* exhibits stable inhibitory activity against serine proteases of the subtilisin family. *BMC Biochem.* 2005b. 6. 15. DOI: 10.1186/1471-2091-6-15
114. Ventimiglia M, Marturano G, Vangelisti A et al. Genome-wide identification and characterization of exapted transposable elements in the large genome of sunflower (*Helianthus annuus* L.). *Plant J.* 2023. 113(4). 734–748. DOI: 10.1111/tpj.16078
115. Vidmar R, Vizovisek M, Turk D et al. Protease cleavage site fingerprinting by label-free in-gel degradomics reveals pH-dependent specificity switch of legumain. *EMBO J.* 2017. 36. 2455–2465. DOI: 10.15252/embj.201796750
116. Wang CK, Northfield SE, Huang YH et al. Inhibition of tau aggregation using a naturally-occurring cyclic peptide scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. 109. 342–349. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.006
117. Wang Y, Govers F, Wang Y. Oomycete plant pathogens: biology, pathogenesis and emerging control strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01248-w
118. Wei Y, Huang M, Jiang L. Advancements in serine protease inhibitors: From mechanistic insights to clinical applications. *Catalysts.* 2024. 14(11). 787. DOI: 10.3390/catal14110787
119. Yamada K, Shimada T, Kondo M et al. Multiple functional proteins are produced by cleaving Asn-Gln bonds of a single precursor by vacuolar processing enzyme. *J. Biol. Chem.* 1999. 274(4). 2563–2570. DOI: 10.1074/jbc.274.4.2563
120. Yang J, Tong C, Qi J et al. Engineering and structural insights of a novel BBI-like protease inhibitor livisin from the frog skin secretion. *Toxins.* 2022. 14(4). 273. DOI: 10.3390/toxins14040273

121. Yoshida S, Kim S, Wafula EK et al. Genome sequence of *Striga asiatica* provides insight into the evolution of plant parasitism. *Curr. Biol.* 2019. 29(18). 3041-3052. DOI: 10.1016/j.cub.2019.07.086
122. Zhang Y, Fernandez-Aparicio M, Wafula EK et al. Evolution of a horizontally acquired legume gene, albumin 1, in the parasitic plant *Phelipanche aegyptiaca* and related species. *BMC Evol. Biol.* 2013. 13(48). DOI: 10.1186/1471-2148-13-48

References

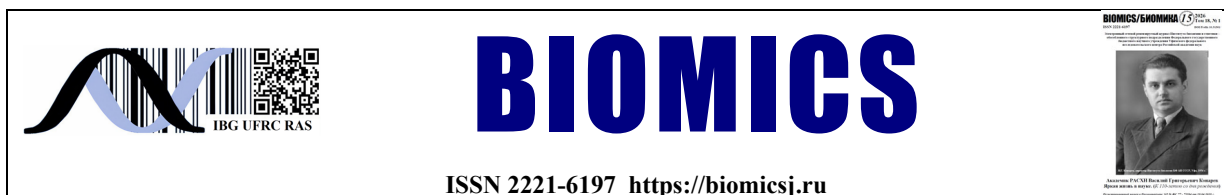
1. Abdalla MA, McGaw LJ. Natural cyclic peptides as an attractive modality for therapeutics: A mini review. *Molecules.* 2018. 23(8). 2080. DOI: 10.3390/molecules23082080
2. Anisimova IN, Alpatieva NV, Goryunova SV et al. Structural variability of sunflower gene for methionine-rich albumin SFA8. *Proceedings on applied botany, genetics and breeding.* 2018. 179(4). 91-103. doi: 10.30901/2227-8834-2018-4-91-103 (In Russian)
3. Apoorva OS, Shukla K, Khurana A et al. Proteases: Role in various human diseases. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2025. 26(14). 2257-2269. DOI: 10.2174/0113892010316162240910103659
4. Badouin H, Gouzy J, Grassa C et al. The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution. *Nature.* 2017. 546. 148–152. DOI: 10.1038/nature22380
5. Barker MS, Kane NC, Matvienko M et al. Multiple paleopolyploidizations during the evolution of the Compositae reveal parallel patterns of duplicate gene retention after millions of years. *Mol. Biol. Evol.* 2008. 25(11). 2445-2455. DOI: 10.1093/molbev/msn187
6. Baskova IP, Zavalova LL. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *Hirudo medicinalis*. *Biochemistry (Moscow).* 2001. 66. 703–714. DOI: 10.1023/A:1010223325313
7. Behsaz B, Mohimani H, Gurevich A et al. De novo peptide sequencing reveals many cyclopeptides in the human gut and other environments. *Cell Systems.* 2020. 10(1). 99-108. DOI:10.1016/j.cels.2019.11.007
8. Brady RL, Luckett S, Shewry PR et al. Serine protease inhibitor. (Patent No. PCT/GB99/03945). 1999
9. Brady RL, Shewry PR, Luckett S et al. Peptide inhibitor of Browman-Birk type (Patent No. WO031139A1). 2000 World Intellectual Property Organization.
10. Caceres CC, Bansal PS, Navarro S et al. An engineered cyclic peptide alleviates symptoms of inflammation in a murine model of inflammatory bowel disease. *J. Biol. Chem.* 2017. 292(24). 10288-10294. DOI: 10.1074/jbc.M117.779215
11. Chan LY, Craik DJ, Daly NL. Cyclic thrombospondin-1 mimetics: grafting of a thrombospondin sequence into circular disulfide-rich frameworks to inhibit endothelial cell migration. *Biosci. Rep.* 2015. 35(6) e00270. DOI: 10.1042/BSR20150210
12. Chan LY, Craik DJ, Daly NL. Dual-targeting anti-angiogenic cyclic peptides as potential drug leads for cancer therapy. *Sci Rep.* 2016. 6. 35347. DOI:10.1038/srep35347
13. Chekan JR, Mydy LS, Pasquale MA et al. Plant peptides—redefining an area of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides. *Nat. Prod.Rep.* 2024. 41(7). 1020-1059. DOI: 10.1039/D3NP00042G
14. Cid-Gallegos MS, Corzo-Rios LJ, Jiménez-Martínez C et al. Protease inhibitors from plants as therapeutic agents - a review. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2022. 77(1). 20–29. DOI:10.1007/s11130-022-00949-4
15. Clemente M, Corigliano MG, Pariani SA et al. Plant serine protease inhibitors: biotechnology application in agriculture and molecular farming. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(6). 1345. DOI: 10.3390/ijms20061345
16. Connors R, Konarev AV, Forsyth J et al. An unusual helix-turn-helix protease inhibitory motif in a novel trypsin inhibitor from seeds of veronica (*Veronica hederifolia* L.). *J. Biol. Chem.* 2007. 282. 27760–27768. DOI: 10.1074/jbc.M703871200
17. Craik DJ, Lee MH, Rehm FB et al. Ribosomally-synthesised cyclic peptides from plants as drug leads and pharmaceutical scaffolds. *Bioorg. Med. Chem.* 2018. 26(10). 2727-2737. DOI:10.1016/j.bmc.2017.08.005
18. Craik DJ, Swedberg JE, Mylne JS et al. Cyclotides as a basis for drug design. *Expert Opin. Drug Discov.* 2012. 7(3). 179-194. DOI: 10.1517/17460441.2012.661554
19. D'Souza C., Henriques S.T., Wang C.K., Cheneval O., Chan L.Y., Bokil N.J., Sweet M.J., Craik D.J. Using the MCoTI-II cyclotide scaffold to design a stable cyclic peptide antagonist of SET, a protein overexpressed in human cancer // *Biochemistry.* 2016. V. 55(2).P. 396–405. DOI:10.1021/acs.biochem.5b00529
20. de Veer SJ, Ukolova SS, Munro CA et al. Mechanism-based selection of a potent kallikrein-related peptidase 7 inhibitor from a versatile library based on the sunflower trypsin inhibitor SFTI-1. *Pept. Sci.* 2013. 100. 510–518. DOI: 10.1002/bip.22231
21. de Veer SJ, White AM, Craik DJ. Sunflower trypsin inhibitor-1 (SFTI-1): Sowing seeds in the fields of chemistry and biology. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021. 60(15). 8050-8071. DOI: 10.1002/anie.202006919
22. Debreczeni JÉ, Bunkóczy G, Girmann B et al. In-house phase determination of the lima bean trypsin inhibitor: a low-resolution sulfur-SAD case. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2003. 59(2). 393-395. DOI: 10.1107/S0907444902020917
23. Deraison C, Vergnolle N. Proteases in intestinal health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2026. 23. 6–28. DOI: 10.1038/s41575-025-01129-w

24. Di Cera E. Serine proteases. *IUBMB life*. 2009. 61(5). 510-515. DOI: 10.1002/iub.186
25. Divekar PA, Rani V, Majumder S et al. Protease inhibitors: an induced plant defense mechanism against herbivores. *J. Plant Growth Regul.* 2023. 42(10). 6057-6073. DOI: 10.1007/s00344-022-10767-2
26. Du J, Chan LY, Poth AG et al. Discovery and characterization of cyclic and acyclic trypsin inhibitors from *Momordica dioica*. *J. Nat. Prod.* 2019. 82(2). 293-300. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00716
27. Dubovenko AG, Dunaevsky YE, Belozersky MA et al. Trypsin-like proteins of the fungi as possible markers of pathogenicity. *Fungal biology*. 2010. 114(2-3). 151-159. DOI:10.1016/j.funbio.2009.11.004
28. Durek T, Kaas Q, White AM et al. Melanocortin 1 receptor agonists based on a bivalent, bicyclic peptide framework. *J. Med. Chem.* 2021. 64(14). 9906-9915. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00095
29. Elliott AG, Delay C, Liu H et al. Evolutionary origins of a bioactive peptide buried within preproalbumin. *Plant Cell*. 2014. 26(3). 981-995. DOI: 10.1105/tpc.114.123620
30. Falanga A, Nigro E, De Biasi MG et al. Cyclic peptides as novel therapeutic microbicides: engineering of human defensin mimetics. *Molecules*. 2017. 22(7). 1217. DOI: 10.3390/molecules22071217
31. Franke B., Mylne J.S., Rosengren K.J. Buried treasure: biosynthesis, structures and applications of cyclic peptides hidden in seed storage albumins // *Nat. Prod. Rep.* 2018. V. 35(2). P. 137-146. DOI: 10.1039/C7NP00066A
32. González-Pérez S. Sunflower proteins. In: E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.J. Salas (Eds) *Sunflower*. 2015. Academic Press and AOCs Press. 331-393. DOI: 10.1016/B978-1-893997-94-3.50018-0.
33. Gulya T, Rashid K, Masirevic SM. Sunflower diseases. A.A. Schneiter (Ed.) *Sunflower technology and production*. 1997. V.35. Soil Science Society of America, Inc. 263-379. DOI: 10.2134/agronmonogr35.c6
34. Hashemzadeh M, Nimrouzi M, Salehi M et al. Therapeutic potential of Bowman-Birk inhibitors in various disorders: A comprehensive review. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 2025. 15. 100310. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2025.100310
35. Hellinger R, Gruber CW. Peptide-based protease inhibitors from plants. *Drug Discov. Today*. 2019. 24(9). 1877-1889. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.026
36. Helmy NM, Parang, K. Cyclic peptides with antifungal properties derived from bacteria, fungi, plants, and synthetic sources. *Pharmaceuticals*. 2023. 16(6). 892. DOI: 10.3390/ph16060892
37. Hibdige SGS, Raimondeau P, Christin P-A et al. Widespread lateral gene transfer among grasses. *New Phytol.* 2021. 230(6). 2474-2486. DOI: 10.1111/nph.17328
38. James AM, Jayasena AS, Zhang J et al. Evidence for ancient origins of Bowman-Birk inhibitors from *Selaginella moellendorffii*. *The Plant Cell*. 2017. 29(3). 461-473. DOI: 10.1105/tpc.16.00831
39. Jayasena AS, Fisher MF, Panero JL et al. Stepwise evolution of a buried inhibitor peptide over 45 My. *Mol. Biol. Evol.* 2017. 34(6). 1505-1516. DOI: 10.1093/molbev/msx104
40. Jayasena AS, Secco D, Bernath-Levin K et al. Next generation sequencing and de novo transcriptomics to study gene evolution. *Plant Methods*. 2014. 10(1). 34. doi: 10.1186/1746-4811-10-34
41. Kaessmann H. Origins, evolution, and phenotypic impact of new genes. *Genome Research*. 2010. 20(10). 1313-1326. DOI: 10.1101/gr.101386.109
42. Kaiser KP, Bruhn LC, Belitz HD. Protease-inhibitor in potatoes. Protein, trypsin - and chymotrypsin, inhibitor patterns by isoelectric focusing in polyacrylamide. A rapid method for identification of potato varieties. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 1974. 154. 339-347. DOI: 10.1007/BF01140819
43. Keeling PJ. Horizontal gene transfer in eukaryotes: aligning theory with data. *Nat. Rev. Genet.* 2024. 25(6). 416-430. DOI: 10.1038/s41576-023-00688-5
44. Kennedy AR. The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68(6). 1406S-1412S. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1406S
45. Kintzing JR, Cochran JR. Engineered knottin peptides as diagnostics, therapeutics, and drug delivery vehicles. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2016. 34. 143-150. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.08.022
46. Konarev A, Anisimova I, Gavrilova V et al. Novel proteinase inhibitors in seeds of sunflower (*Helianthus annuus* L.): polymorphism, inheritance and properties. *Theor. Appl. Genet.* 2000a. 10. 82-88 DOI: 10.1007/s001220050012
47. Konarev AV. Component composition and genetic control of insect α -amylase inhibitors from wheat and aegilops grains. VASKHNIL Proceed. 1982. 6. 42-44. (In Russian)
48. Konarev AV. Identification of albumin 0.19 in grain protein of cereals. *Cereal Chem.* 1978. 55(6). 927-936.
49. Konarev AV. Interaction of insect digestive enzymes with plant protein inhibitors and host-parasite coevolution. *Euphytica*. 1996. 92. 89-94. DOI: 10.1007/BF00022833
50. Konarev A.V. Molecular aspects of plant immunity and their coevolution with insects. *Biosfera*. 2017. 9(1). 79-99. doi: 10.24855/biosfera.v9i1.325 (In Russian)
51. Konarev AV, Griffin J, Konechnaya GY et al. The distribution of serine proteinase inhibitors in seeds of

- the Asteridae. *Phytochemistry*. 2004. 65(22). 3003-3020. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.08.022
52. Konarev AV, Kochetkov VV, Bailey JA et al. The detection of inhibitors of the *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary extracellular proteinases in sunflower // *J. Phytopathol.* 1999b. V. 147(2). P. 105-108. DOI: 10.1046/j.1439-0434.1999.147002105.x
53. Konarev AV, Lovegrove A. Novel detection methods used in conjunction with affinity chromatography for the identification and purification of hydrolytic enzymes or enzyme inhibitors from insects and plants. In: Magdeldin, S. (Ed.), *Affinity Chromatography*. InTech. 2012. 188–210. DOI: 10.5772/37618
54. Konarev AV, Tomooka N, Vaughan DA. Proteinase inhibitor polymorphism in the genus *Vigna* subgenus *Ceratotropis* and its biosystematic implications. *Euphytica*. 2002b. 123(2). 165-177. DOI: 10.1023/A:1014920309710
55. Konarev AV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Serine proteinase inhibitors in the Compositae: distribution, polymorphism and properties. *Phytochemistry*. 2002a. 59(3). 279-291. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00463-0
56. Konarev AV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Polymorphism of inhibitors of hydrolytic enzymes present in cereal and sunflower seeds. In: Mugnozza, G.T.S., Porceddu, E., Pagnotta, M.A. (eds) *Genetics and Breeding for Crop Quality and Resistance*. Developments in Plant Breeding. 1999a. Vol. 8. Springer, Dordrecht. DOI: 10.1007/978-94-011-4475-9_16
57. Konarev AIV. Hydrolase inhibitors in the study of the gene pool of wheat and related cereals. Collection of scientific papers on the bot. gen. and select. VIR. 1987. 114. 34-47. (In Russian)
58. Konarev AIV. Protein inhibitors of hydrolases in plant defense mechanisms. In: *Plant protection in the context of the reform of the agro-industrial complex: economics, efficiency, environmental friendliness*. Tez. dokl. All-Russian Scientific Research Institute of Plant Protection. 1995. 205-206. (In Russian)
59. Konarev AIV. Study of proteinase inhibitors from wheat grain by the gelatine replica method. *Biochemistry (Moscow)*. 1986. 51(2). 195-201. (In Russian)
60. Konarev AIV, Fomicheva YuV. The «Cross» analysis of interaction of insect α -amylase and proteinase components with protein inhibitors from wheat endosperm. *Biochemistry (Moscow)*. 1991. 56(4). 628-638. (In Russian)
61. Konarev AIV. Insect and fungal enzyme inhibitors in study of variability, evolution and resistance of wheat and other Triticeae Dum. cereals. In: P.R. Shewry, A.S. Tatham Eds. *Wheat Gluten*. Royal Society of Chemistry. 2000b. 526-530. DOI: 10.1039/9781847552372-00526
62. Konarev AIV, Anisimova IN, Gavrilova VA et al. Polymorphism of inhibitors of hydrolytic enzymes present in cereal and sunflower seeds. Abst. XV EUCARPIA Congress (20-25 Sept.1998, Viterbo, Italy) "Genetics and breeding for crop quality and resistance". 1998. 34.
63. Konarev VG, Gavriluk IP, Gubareva NK et al. Edited by V.G.Konarev. Identification of varieties and registration of the gene pool of cultivated plants by seed proteins. 2000c. St. Petersburg: VIR. 2000. 186 p. (In Russian)
64. Konarev VG, Gavriluk I.P., Gubareva N.K., Peneva T.I., Chmeleva Z.V., Konarev A.V., Akhmetov R.R., Giljazetdinov Sh.Ja., Sidorova V.V. Anisimova IN, Eggi EE et al. Molecular biological aspects of applied botany, genetics and plant breeding. Ed. V.G. Konarev. Series Theoretical basis of breeding. V. 1. St.-Petersburg, VIR. 1996b. 228 P.
65. Korsinczky ML, Schirra HJ, Rosengren KJ et al. Solution structures by 1H NMR of the novel cyclic trypsin inhibitor SFTI-1 from sunflower seeds and an acyclic permutant. *J. Mol. Biol.* 2001. 311(3). 579-591. DOI: 10.1006/jmbi.2001.4887
66. Kreis M, Forde BG, Rahman S et al. Molecular evolution of the seed storage proteins of barley, rye and wheat. *J. Mol. Biol.* 1985. 183(3). 499-502. DOI: 10.1016/0022-2836(85)90017-8
67. Kuznetsova SS, Kolesanova EF, Talanova AV et al. Prospects for the design of new therapeutically significant protease inhibitors based on knottins & sunflower seed trypsin inhibitor (SFTI 1). *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016. 62(4). 353-368. DOI: 10.18097/pbmc20166204353
68. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970. 227(5259). 680-685. DOI: 10.1038/227680a0
69. Legowska A, Debowski D, Lesner A et al. Introduction of non-natural amino acid residues into the substrate-specific P1 position of trypsin inhibitor SFTI-1 yields potent chymotrypsin and cathepsin G inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. 17(9). 3302-3307. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.03.045
70. Lesner A, Legowska A, Wysocka M et al. Sunflower trypsin inhibitor 1 as a molecular scaffold for drug discovery. *Curr. Pharm. Des.* 2011. 17(38). 4308-4317. DOI: 10.2174/138161211798999393
71. Leung D, Abbenante G, Fairlie D.P. Protease inhibitors: current status and future prospects. *J. Med. Chem.* 2000. 43(3). 305-341. DOI: 10.1021/jm990412m
72. Li CY, De Veer SJ, White AM et al. Amino acid scanning at P5' within the Bowman-Birk inhibitory loop reveals specificity trends for diverse serine proteases. *J. Med. Chem.* 2019. 62(7). 3696-3706. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00211

73. Li J, Zhang C, Xu X et al. Trypsin inhibitory loop is an excellent lead structure to design serine protease inhibitors and antimicrobial peptides. *FASEB J.* 2007b. 21. 2466–2473. DOI: 10.1096/fj.06-7966com
74. López-Otín C, Bond JS. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J. Biol. Chem.* 2008. 283(45). 30433-30437. DOI: 10.1074/jbc.R800035200
75. Luckett S, Garcia RS, Barker JJ et al. High-resolution structure of a potent, cyclic proteinase inhibitor from sunflower seeds. *J. Mol. Biol.* 1999. 290(2). 525-533. DOI: 10.1006/jmbi.1999.2891
76. Mah J, Jayarajan V, Huang X et al. LEKTI-grafted sunflower trypsin inhibitor: A potential therapeutic for skin diseases. *J. Med. Chem.* 2025. 68(22). 24127–24135. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c01912
77. Malik U, Silva ON, Fensterseifer ICM et al. In vivo efficacy of anuran trypsin inhibitory peptides against staphylococcal skin infection and the impact of peptide cyclization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. 59(4). 2113-2121. DOI: 10.1128/aac.04324-14
78. MEROPS the Peptidase Database. 2026. <https://www.ebi.ac.uk/merops/cgi-bin/famsum?family=I12> (Accessed 21.02.2026)
79. Monsalve RI, Villalba M, Rico M et al. The 2S albumin proteins. *Eds E.N.C. Mills, P.R. Shewry. Plant Food Allergens.* 2004. Oxford: Blackwell Science. 42-56. DOI: 10.1002/9780470995174.ch3
80. Mosolov VV, Valueva TA. Proteinase inhibitors and their function in plants: a review. *Appl. Biochem. Microbiol.* 2005. 41. 227–246. DOI: 10.1007/s10438-005-0040-6
81. Muratspahić E, Tomašević N, Koehbach J et al. Design of a stable cyclic peptide analgesic derived from sunflower seeds that targets the κ -opioid receptor for the treatment of chronic abdominal pain. *J. Med. Chem.* 2021. 64(13). 9042-9055. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00158
82. Mylne J. The perfect pill? [Proteinase inhibitors in sunflowers and drug delivery systems.]. *Australasian Science.* 2011a. 32(7). 30–32. doi: 10.3316/informit.645051701812367
83. Mylne JS, Colgrave ML, Daly NL et al. Albumins and their processing machinery are hijacked for cyclic peptides in sunflower. *Nat. Chem. Biol.* 2011b. 7. 257–259. DOI: 10.1038/nchembio.542
84. Mylne JS, Hara-Nishimura I, Rosengren KJ. Seed storage albumins: biosynthesis, trafficking and structures. *Funct. Plant. Biol.* 2014. 41. 671–677. DOI: 10.1071/FP14035
85. Nolde SB, Vassilevski AA, Rogozhin EA et al. Disulfide-stabilized helical hairpin structure and activity of a novel antifungal peptide EcAMP1 from seeds of barnyard grass (*Echinochloa crus-galli*). *J. Biol. Chem.* 2011. 286(28). 25145-25153. DOI: 10.1074/jbc.M110.200378
86. Oparin PB, Mineev KS, Dunaevsky YE et al. Buckwheat trypsin inhibitor with helical hairpin structure belongs to a new family of plant defence peptides. *Biochem. J.* 2012. 446. 69–77. DOI: 10.1042/BJ20120548
87. Pantoja-Uceda D, Bruix M, Santoro J et al. Solution structure of allergenic 2S albumins. *Biochem. Soc. Trans.* 2002. 30(6). 919–924. DOI: 10.1042/bst0300919
88. Philips JG, Martin-Avila E, Robold AV. Horizontal gene transfer from genetically modified plants - Regulatory considerations. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022. 10. 971402. DOI: 10.3389/fbioe.2022.971402
89. Pitera L, Pitera V. Sunflower protein concentrate in animal nutrition: A Scoping review of nutritional value, processing, and trade. *Acta Univ. Agric. Silvic. Mendelianae Brun.* 2025. 73(4-5). 267-277. DOI: 10.11118/actaun.2025.019
90. Poreba M. Recent advances in the development of legumain-selective chemical probes and peptide prodrugs. *Biol. Chem.* 2019. 400(12). 1529-1550. DOI: 10.1515/hsz-2019-0135
91. Qi RF, Song ZW, Chi CW. Structural features and molecular evolution of Bowman-Birk protease inhibitors and their potential application. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2005. 37(5). 283-292. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2005.00048.x
92. Quimbar P, Malik U, Sommerhoff CP et al. High-affinity cyclic peptide matriptase inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2013. 288(19). 13885-13896. DOI: 10.1074/jbc.M113.460030
93. Rawlings ND, Barrett AJ, Thomas PD et al. The MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors in 2017 and a comparison with peptidases in the PANTHER database. *Nucleic Acids Res.* 2018. 46(D1). D624-D632. DOI: 10.1093/nar/gkx1134
94. Rezende SB, Cândido ES, Migliolo L et al. Addressing antimicrobial resistance by using macrocyclic peptides. *Aust. J. Chem.* 2025. 78. CH25091. DOI: 10.1071/CH25091
95. Richards TA, Soanes DM, Jones MDM, et al. Horizontal gene transfer facilitated the evolution of plant parasitic mechanisms in the oomycetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. 108(37). 15258-15263. DOI: 10.1073/pnas.1105100108
96. Richardson M. Seed storage proteins: the enzyme inhibitors. In: Dey P.M., Harborne J.B (Eds.) *Methods in Plant Biochemistry.* 1991. V.5. Academic Press, New York. 259–305. DOI: 10.1271/bbb.60394
97. Riley BT, Ilyichova O, de Veer S, et al. KLK4 inhibition by cyclic and acyclic peptides: structural and dynamical insights into standard-mechanism protease inhibitors. *Biochemistry.* 2019. 58(21). 2524–2533. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00191
98. Ryan CA. Protease inhibitors in plants: genes for improving defense against insects and pathogens. *Annu.*

- Rev. *Phytopathol.* 1990. 28. 25-49. DOI: 10.1146/annurev.py.28.090190.002233
99. Sánchez MA, Strack KN, Mendoza-Morales LF, et al. Kazal-type serine protease inhibitors from *Arabidopsis thaliana* and *Toxoplasma gondii* exhibit antimicrobial activity against plant pathogens. *Sci. Rep.* 2026. 16. 4606. DOI: 10.1038/s41598-025-34654-4
100. Savory F, Leonard G, Richards TA. The role of horizontal gene transfer in the evolution of the oomycetes. *PLoS Pathog.* 2015. 11(5). e1004805. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004805.
101. Shamsi TN, Parveen R, Fatima S. Characterization, biomedical and agricultural applications of protease inhibitors: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. 1(91). 1120-33. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.069
102. Shea Z, Ogando do Granja M, Fletcher EB et al. A review of bioactive compound effects from primary legume protein sources in human and animal health. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024. 46(5). 4203-4233. DOI: 10.3390/cimb46050257
103. Shirsat H, Datt M, Kale A et al. Plant defense peptides: Exploring the structure–function correlation for potential applications in drug design and therapeutics. *ACS Omega.* 2025. 10(8). 7583-7596. DOI: 10.1021/acsomega.4c11339
104. Soucy S, Huang J, Gogarten J. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat. Rev. Genet.* 2015. 16. 472–482. DOI: 10.1038/nrg3962
105. Souza PF, Vasconcelos IM, Silva FD et al. A 2S albumin from the seed cake of *Ricinus communis* inhibits trypsin and has strong antibacterial activity against human pathogenic bacteria. *J. Nat. Prod.* 2016. 79(10). 2423-2431. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01096
106. Sreerama YN, Gowda LR. Antigenic determinants and reactive sites of a trypsin/chymotrypsin double-headed inhibitor from horse gram (*Dolichos biflorus*). *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* 1997. 1343(2). 235-242. DOI:10.1016/S0167-4838(97)00117-9
107. Srikanth S, Chen Z. Plant protease inhibitors in therapeutics-focus on cancer therapy. *Front. Pharmacol.* 2016. 7. 470. DOI: 10.3389/fphar.2016.00470
108. Staton SE, Bakken BH, Blackman BK et al. The sunflower (*Helianthus annuus* L.) genome reflects a recent history of biased accumulation of transposable elements. *Plant J.* 2012. 72(1). 142-153. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2012.05072.x
109. Swedberg JE, Li CY, de Veer SJ et al. Design of potent and selective cathepsin G inhibitors based on the sunflower trypsin inhibitor-1 scaffold. *J. Med. Chem.* 2017. 60(2). 658-67. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01509
110. Tan NH, Zhou J. Plant cyclopeptides. *Chem. Rev.*, 2006. 106(3). 840-895. DOI: 10.1021/cr040699h
111. Thewissen BG, Pauly A, Celus I et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by wheat gliadin hydrolysates. *Food Chem.* 2011. 127(4). 1653-1658. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.11.171
112. Tian M, Benedetti B, Kamoun S. A Second Kazal-like protease inhibitor from *Phytophthora infestans* inhibits and interacts with the apoplastic pathogenesis-related protease P69B of tomato. *Plant Physiol.* 2005a. 38(3). 1785-93. DOI: 10.1104/pp.105.061226.
113. Tian M, Kamoun S. A two disulfide bridge Kazal domain from *Phytophthora* exhibits stable inhibitory activity against serine proteases of the subtilisin family. *BMC Biochem.* 2005b. 6. 15. DOI: 10.1186/1471-2091-6-15
114. Ventimiglia M, Marturano G, Vangelisti A et al. Genome-wide identification and characterization of exapted transposable elements in the large genome of sunflower (*Helianthus annuus* L.). *Plant J.* 2023. 113(4). 734-748. DOI: 10.1111/tpj.16078
115. Vidmar R, Vizovisek M, Turk D et al. Protease cleavage site fingerprinting by label-free in-gel degradomics reveals pH-dependent specificity switch of legumain. *EMBO J.* 2017. 36. 2455–2465. DOI: 10.15252/embj.201796750
116. Wang CK, Northfield SE, Huang YH et al. Inhibition of tau aggregation using a naturally-occurring cyclic peptide scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. 109. 342–349. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.006
117. Wang Y, Govers F, Wang Y. Oomycete plant pathogens: biology, pathogenesis and emerging control strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01248-w
118. Wei Y, Huang M, Jiang L. Advancements in serine protease inhibitors: From mechanistic insights to clinical applications. *Catalysts.* 2024. 14(11). 787. DOI: 10.3390/catal14110787
119. Yamada K, Shimada T, Kondo M et al. Multiple functional proteins are produced by cleaving Asn-Gln bonds of a single precursor by vacuolar processing enzyme. *J. Biol. Chem.* 1999. 274(4). 2563-2570. DOI: 10.1074/jbc.274.4.2563
120. Yang J, Tong C, Qi J et al. Engineering and structural insights of a novel BBI-like protease inhibitor livisin from the frog skin secretion. *Toxins.* 2022. 14(4). 273. DOI: 10.3390/toxins14040273
121. Yoshida S, Kim S, Wafula EK et al. Genome sequence of *Striga asiatica* provides insight into the evolution of plant parasitism. *Curr. Biol.* 2019. 29(18). 3041-3052. DOI: 10.1016/j.cub.2019.07.086
122. Zhang Y, Fernandez-Aparicio M, Wafula EK et al. Evolution of a horizontally acquired legume gene, albumin 1, in the parasitic plant *Phelipanche aegyptiaca* and related species. *BMC Evol. Biol.* 2013. 13(48). DOI: 10.1186/1471-2148-13-48



ISSN 2221-6197 <https://biomicsj.ru>

Запасные белки семян подсолнечника: теоретические и прикладные аспекты

И.Н. Анисимова*, В.В. Васипов, В.А. Гаврилова

Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова (ВИР), Россия, 190000, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 42, 44.

*E-mail: irina_anisimova@inbox.ru

Резюме

В 1960-е годы во Всесоюзном институте растениеводства имени Н.И. Вавилова (ВИР, ныне Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова) под руководством Василия Григорьевича Конарева были развернуты исследования биохимического состава, гетерогенности и полиморфизма запасных белков семян основных сельскохозяйственных культур, возделываемых в стране. Разработки лаборатории белка и нуклеиновых кислот (позднее – отдел молекулярной биологии) легли в основу принципа молекулярных маркеров и были продолжены учениками В.Г. Конарева во многих странах мира. В настоящей обзорной статье обобщена информация о составе и свойствах белковой фракции семян подсолнечника, проблемах их практического использования. Обсуждаются основные результаты теоретических и прикладных исследований 11S глобулина (гелиантинина) и 2S альбуминов. Приведена информация о гетерогенности, полиморфизме и генетическом контроле запасных белков, обсуждаются проблемы и перспективы исследований. В числе актуальных направлений исследований – выяснение генетических механизмов, контролирующих накопление белков в семенах, роли средовых и генотипических факторов, особенно в связи с проблемой гетерозиса. Для понимания функционирования генома подсолнечника важна информация о молекулярных основах гетерогенности и полиморфизма отдельных компонентов белковой фракции. На современном этапе решение этих задач возможно с применением методов структурной и функциональной геномики, транскриптомного, протеомного и метаболомного анализов.

Ключевые слова: *Helianthus annuus*, подсолнечник, 11S глобулин (гелиантинин), 2S альбумины, генетический контроль, функциональные свойства, пищевая ценность

Цитирование: Анисимова И.Н., Васипов В.В., Гаврилова В.А. Запасные белки семян подсолнечника: теоретические и прикладные аспекты. *Biomics*. 2026. Т.18(1). С.46-64. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-4

© Авторы, И.Н. Анисимова, В.В. Васипов, В.А. Гаврилова, 2026

Sunflower seed storage proteins: theoretical and applied aspects

I.N. Anisimova*, V.V. Vasipov, V.A. Gavrilova

N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR),
42, 44, Bolshaya Morskaya Street, St. Petersburg, 190000 Russia

*E-mail: irina_anisimova@inbox.ru

In the 1960s, at the Vavilov All-Union Institute of Plant Industry (VIR, currently the N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources), under the leadership of Vasily Grigorievich Konarev, the studies on the biochemical composition, heterogeneity, and polymorphism of seed storage proteins of main agricultural crops have been initiated. The researches of the Laboratory of Protein and Nucleic Acids (later the Department of Molecular Biology) formed the basis for the development of molecular markers and were continued by V.G. Konarev's disciples in many countries. The review article summarizes information on the composition and properties of sunflower seed protein fraction and the

problems for their practical use. The main results of theoretical and applied studies on 11S globulin (helianthinin) and 2S albumins are discussed. Information on the heterogeneity, polymorphism, and genetic control of sunflower seed storage proteins is presented, and prospects for investigations are discussed. The current research areas include elucidating the genetic mechanisms controlling protein accumulation in seeds and the role of environmental and genotypic factors, particularly in relation to the issue of heterosis. Information on the molecular basis of heterogeneity and polymorphism of individual components of the protein fraction is important for understanding the functioning of the sunflower genome. Currently, these problems can be addressed using structural and functional genomics, transcriptomic, proteomic, and metabolomic analyses.

Keywords: *Helianthus annuus*, sunflower, 11S globulin (helianthinin), 2S albumins, genetic control, functional properties, nutritional value

Citation: Anisimova I.N., Vasipov V.V., Gavrilova V.A. Sunflower seed storage proteins: theoretical and applied aspects. *Biomics*. 2026. V.18(1). P.46-64. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-4 (In Russian)

© **The Authors**, I.N. Anisimova, V.V. Vasipov, V.A. Gavrilova, 2026

Введение

Академик ВАСХНИЛ (с 1990 г. – РАСХН) Василий Григорьевич Конарев – основатель одной из ведущих научных в нашей стране школ в области молекулярной биологии растений. Под его руководством во Всесоюзном институте растениеводства имени Н.И. Вавилова (ВИР, ныне Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н.И. Вавилова) – крупнейшем банке генетических ресурсов растений – получили развитие приоритетные исследования запасных белков семян культурных растений и их диких сородичей. В отделе молекулярной биологии ВИР (исходное название – лаборатория белка и нуклеиновых кислот), которым В.Г. Конарев руководил в 1967-1997 гг., были выполнены приоритетные исследования биохимического состава, молекулярной гетерогенности, внутривидовой и внутривидовой изменчивости главных запасных белков злаков (пшеницы, ржи, тритикале, ячменя, кукурузы), зернобобовых, масличных, технических, овощных, плодовых культур. Разработанный В.Г. Конаревым и его учениками принцип белковых маркеров послужил теоретической основой для дальнейшего развития методов молекулярного (включая ДНК) маркирования культурных растений и их диких сородичей в целях геномного анализа, филогенетических исследований, сортовой идентификации и сортового контроля, паспортизации и регистрации образцов коллекций, решения актуальных задач селекции и семеноводства [Конарев (Konarev), 1983; 2000; Конарев и др. (Konarev et al.), 2000; Конарев (Konarev), 2006; Губарева и др. (Gubareva et al.), 2015; Konarev et al., 1996]. В настоящее время методы белковых маркеров нашли широкое применение при анализе генетического разнообразия кукурузы, пшеницы, бобовых растений для решения проблем филогении и систематики растений, селекции и семеноводства, а также в работах с коллекциями генетических ресурсов растений [Перчук и др. (Perchuk et al.), 2016; Семенова и др. (Semenova et al.), 2022;

Сидорова и др. (Sidorova et al.), 2023; Eggi и др. (Eggi et al.), 2025]. Отдел молекулярной биологии ВИР не только вел собственные исследования, но регулярно осуществлял стажировки иногородних, а также иностранных молодых ученых, помогал наладить работу в других исследовательских институтах.

Начиная с 1970-х гг. в ВИРе проводятся исследования белков семян культурного подсолнечника *Helianthus annuus* L. и диких видов рода *Helianthus* L. продемонстрировано разнообразие генофонда по содержанию белка и составу аминокислот, изучены гетерогенность и полиморфизм главных компонентов белковой фракции, показаны возможности метода белковых маркеров для решения проблем геномного и филогенетического анализов, сортовой идентификации, оценки генетической чистоты и однородности линий и межлинейных гибридов. В настоящей обзорной статье обобщена информация о составе и свойствах белков семян подсолнечника, их изменчивости и генетическом контроле, обсуждаются актуальные проблемы фундаментальных и прикладных исследований.

Характеристика белковой фракции семян подсолнечника

Подсолнечник однолетний *Helianthus annuus* L. (2n=34), представитель семейства Asteraceae Bercht. & J.Presl, – одна из основных масличных культур в мире. По данным ботанических, археологических, палеогенетических исследований одомашнивание подсолнечника земледельцами Северной Америки произошло не ранее чем 4-3 тысяч лет до н.э., в районе водосборного бассейна реки Миссисипи (Восточная Северная Америка) [Smith, 2014, Wales et al., 2018]. В ходе одомашнивания подсолнечник претерпел значительные морфологические преобразования, включая редукцию боковых ветвей, уменьшение числа соцветий с 10-100 у диких видов до одной у современных сортов, увеличение диаметра корзинки, размера семян и их количества. В период

доместикации подсолнечник прошел через «бутылочное горлышко» отбора, в результате которого произошло сокращение генетического разнообразия, приведшее к уменьшению уровня изменчивости его генома по сравнению с дикими видами.

Первые сорта подсолнечника в качестве масличной культуры созданы в XIX веке в России благодаря народной селекции, а затем в прошлом столетии исследованиями В.С. Пустовойта и его соратников содержание масла в семенах подсолнечника увеличено с 27-33% по 55%. Существует мнение, что начавшаяся в середине 20 века эпоха гибридной селекции подсолнечника привела к еще более существенному сужению генетического разнообразия данной культуры [Smith, 2014, Wales et al., 2018].

Крупнейшими мировыми производителями семян подсолнечника являются страны Восточной Европы, Россия, Китай, Франция, США и Аргентина, в основном производство сосредоточено в регионах с умеренным климатом [Гаврилова, Анисимова (Gavrilova, Anisimova), 2003, Laaraj et al., 2025].

Образцы коллекции ВИР и высокомасличные сорта, созданные В.С. Пустовойтом и его учениками, легли в основу мировой гибридной селекции подсолнечника с использованием эффекта гетерозиса, так как именно из этого материала были получены линии, необходимые для создания гибридов [Fick, Miller, 1997; Skoric, 2002, Seiler et al., 2010; Gavrilova, Anisimova, 2017].

Белки семян подсолнечника считаются ценными источниками растительного белка. Они обладают высокой биологической ценностью и хорошими функциональными свойствами, перспективны для использования в пищевой промышленности и кормопроизводстве [González-Pérez, 2007, 2015; Доморошченкова и др. (Domoroshchenkova et al.), 2020; Laaraj et al., 2025]. Белки подсолнечника характеризуются относительно сбалансированным аминокислотным составом, высоким содержанием серосодержащих аминокислот метионина и цистеина [Li et al., 2024].

Опубликованные в литературных источниках данные об изменчивости содержания белка в семенах подсолнечника в основном получены для ограниченных выборок образцов (сортов, гибридов и линий). В лаборатории белка и нуклеиновых кислот ВИР (затем – отдел молекулярной биологии ВИР) под руководством В.Г. Конарева впервые проведена биохимическая оценка 537 отечественных и 482 зарубежных образцов коллекции культурного подсолнечника *H. annuus* по следующим признакам: масличность, массовая доля сырого протеина, содержание метионина и лизина в семенах. Все образцы были репродуцированы на Кубанской опытной

станции ВИР в 1975 г., что предполагало минимизацию влияния внешних факторов на изменчивость изучаемых признаков. Масличность семян подсолнечника определяли по массе сухого остатка экстракционным методом в модификации Рушковского в аппарате Сокслета, массовую долю сырого протеина определяли колориметрическим методом с реактивов Несслера (коэф. пересчета азота на белок $\times 6,25$). Определение лизина и метионина в гидролизатах белка проводили методом тонкослойной ионообменной хроматографии на пластинках с тонким слоем смолы Успех 25 SANa типа Dowex, которые проявляли кадмий-нигидриновым реактивом и последующей видеоденситометрической обработкой на приборе Telechrom OE-976 по методу Т.Дэвени [Чмелева и др. (Chmeleva et al.), 1981]. Диапазон изменчивости образцов по признакам «масличность» и «массовая доля белка» оказался довольно широким: от 34,9% масла и 37,7% белка у сорта 'Александровский' (к-1896) до 60% масла и 23,6% белка у сорта 'Армавирский 3497' (к-1960) В каталоге отдельным массивом представлены образцы коллекции и сорта с содержанием масла выше 55%. Если для отечественных сортов содержание масла было установлено ранее, и в этом исследовании подтверждено при анализе семян, полученных на Кубанской станции в 1975 г., то для большинства образцов коллекции ВИР установлено впервые. Благодаря биохимическим исследованиям, проведенным под руководством В.Г. Конарева, в коллекции подсолнечника ВИР выявлены образцы с содержанием белка выше 40%. До настоящего времени образцы с содержанием белка выше 40% не были востребованы селекционерами и исследователями, ввиду того, что высокое содержание белка даже у крупноплодных сортов подсолнечника лузгового и кондитерского направления не должно превышать 22% в ядре. Более высокие значения приводят к появлению нежелательного «горохового» привкуса (послевкусия), что существенно снижает органолептические качества и потребительскую привлекательность семян для пищевого использования (в частности, для потребления в жареном виде и кондитерских изделиях) [Саакян, Бородин (Saakyan, Borodin), 2019]. Этот порог обоснован результатами дегустационных и биохимических исследований: повышенное содержание белка изменяет вкусовой профиль, делая его менее приятным и более «травянистым» или бобовым.

К настоящему времени показано, что высокобелковые формы подсолнечника можно использовать при получении белковых концентратов и изолятов, которые служат сырьем для производства белковых форм продуктов для лечебно-профилактического, спортивного и детского питания (Гапонова и др. (Gaponova et al.), 2021). Также

впервые среди 1019 изученных образцов коллекции ВИР выявлены 48 образцов с содержанием метионина в обезжиренном ядре свыше 1,5% (% к белку) и 76 образцов с содержанием лизина более 3% (% к белку), тогда как минимальное содержание метионина составляет 0,92% к белку, а лизина – 2,00% [Чмелева и др. (Chmeleva et al.), 1981].

Использование белков подсолнечника

Основными побочными продуктами масложировой промышленности являются жмых, получаемый при механическом прессовании семян подсолнечника, и шрот – продукт, получаемый после экстракции масла. Эти продукты являются ценными источниками белка, содержание которого достигает 30-50% (в зависимости от степени обрушивания и обезжиривания) [González-Pérez, 2007; 2015; Zhang et al., 2023].

Главными компонентами фракции запасных белков семян подсолнечника являются солерастворимый 11S глобулин (гелиантинин, 55-80%) и водорастворимые 2S альбумины (10-30%, до 60% у отдельных линий) [Joubert, 1955; Rahma, Rao, 1981; Li et al., 2024]. Некоторые исследователи также выделяют в составе белкового комплекса семян подсолнечника спирторастворимые проламины и щелочерастворимые глотелины [Shabani, 2014]. Гелиантинин и 2S альбумины определяют питательную ценность белков семени, их аминокислотный профиль и функционально-технологические свойства. Благодаря высокому содержанию серосодержащих аминокислот (метионина и цистеина) при относительно низком уровне лизина, жмых и шрот подсолнечника используются преимущественно в составе комбикормов в качестве белкового компонента рациона сельскохозяйственных животных и птицы [Nagalakshmi et al., 2011; Agy et al., 2012; Berwanger et al., 2014; Agawany et al., 2015; de Morais Oliveira et al., 2016, da Silva Oliveira, et al., 2022]. Используемые в пищевой промышленности белковые изоляты и концентраты подсолнечника обогащены белками и обладают выраженными пенообразующими, эмульгирующими и водоудерживающими свойствами, что позволяет применять их при изготовлении: хлебобулочных и кондитерских изделий, безглютенового хлеба, в текстурированных белках для мясных аналогов и сухих снеков и других продуктов питания [de Oliveira Filho et al., 2021; Giarola et al., 2021; Morejón Caraballo et al., 2024; Hadidi et al., 2024]. С помощью различных методов обогащения шрота получают изоляты, сравнимые по содержанию белка с соевыми изолятами с повышенным содержанием белка и улучшенным аминокислотным составом [Banjac et al., 2013; Ivanova et al., 2013; Murru, Calvo, 2020].

Белки семян подсолнечника характеризуются рядом интересных функциональных и физико-

химических свойств, таких как хорошая растворимость, высокая эмульгирующая, пенообразующая и желеобразующая способность [Petraaru et al., 2021]. В современной литературе обсуждаются подходы к использованию семян подсолнечника как источников веществ с многогранной биологической активностью, обладающих антиоксидантными, противовоспалительными, антидиабетическими и антигипертензивными свойствами [Niu et al., 2025]. Показаны перспективы использования белков подсолнечника в качестве инкапсулирующих агентов: создания на их основе микрокапсул [Nesterenko et al., 2013; Islam et al., 2023]. Белки муки подсолнечника, обработанные ультразвуком, приобретают уникальные свойства и могут быть использованы для создания наночастиц для доставки в клетки антиоксидантных агентов – полифенолов [Qi et al., 2026].

Продукты гидролиза гелиантинина пищеварительными ферментами также обладают гипертензивными свойствами благодаря способности ингибировать ангиотензин-превращающий фермент [Megias et al., 2009].

Генетический контроль содержания белка у подсолнечника

Информация о генетическом контроле содержания белка в семенах подсолнечника крайне ограничена, однако в литературе неоднократно подчеркивалась роль наследственных факторов в изменчивости этого признака [Дьяков (D'yakov), 1984; Bedov, 1985; González-Pérez, 2007, 2015].

Между содержанием масла и белка в семенах подсолнечника отмечается отрицательная корреляция, однако, повышение маслячности осуществляется за счет снижения лужистости, а не за счет процентной доли белка [Дьяков (D'yakov), 1975]. Сильная отрицательная корреляция между содержанием белка и масла в семенах ($r = -0,72$) недавно была подтверждена при изучении кондитерских сортов селекции ВНИИМК [Поморова и др. (Pomorova et al.), 2020].

У масличных культур отмечалась разная реакция накопления белка в семенах в зависимости от влагообеспеченности: при засухе у арахиса наблюдали увеличение [Musingo et al., 1989], а у сои – снижение содержания белка в семенах (Specht et al., 2001). Установлено, что у подсолнечника содержание белка (в процентах на обезжиренное сухое вещество) в значительной степени определяется генотипом сорта, а зависимость от условий выращивания подтверждена лишь для скороспелых сортов [Dauguet et al., 2016]. В исследовании, проведенном на 72 рекомбинантных инбредных линиях (RILs) – производных скрещивания PAC2×RHA266, выращенных в условиях нормального увлажнения и при дефиците влаги, определены специфические и неспецифические QTLs, связанные с накоплением белка при различной влагообеспеченности

(нормальной и в условиях водного стресса). Идентифицированы SSR-маркеры, сцепленные с признаком содержания белка в семенах [Ebrahimi et al., 2009]. QTLs, влияющие на содержание белка в условиях нормального увлажнения, картированы в группах сцепления 10 и 13, а в условиях частичного увлажнения – на хромосомах 8, 9 и 11 [Haddadi et al., 2010].

Для повышения содержания белка в семени подсолнечника перспективно использование высокобелковой зародышевой плазмы и применение биотехнологических подходов [Žilić et al., 2010]. Источниками повышенного содержания белка и улучшенного аминокислотного состава могут служить дикие виды рода *Helianthus* L. Так, ученые Добруджанского сельскохозяйственного института (Генерал Тошево, Болгария) обнаружили превышение над родительскими формами показателей содержания белка (до 10,6%) и незаменимых аминокислот у 10 линий – производных межвидовых гибридов от скрещиваний линии №2607 культурного подсолнечника с многолетними видами – гексаплоидным ($2n=102$) *H. resinosus* Small и диплоидным ($2n=34$) *H. salicifolius* A.Dietr. [Nenova, Drumeva, 2012]. В этой связи важное значение имеет фенотипирование образцов коллекции по биохимическим признакам семян.

Биохимическая характеристика белковой фракции семян подсолнечника

Главными компонентами фракции запасных белков семян подсолнечника являются солерастворимый 11S глобулин (гелиантинин) и водорастворимые 2S альбумины [Li et al., 2024]. Некоторые исследователи также выделяют в составе белкового комплекса семян подсолнечника спирторастворимые проламины и щелочнорастворимые глотелины [Shabani, 2014]. По оценкам разных авторов, доля гелиантинина в суммарной фракции белков семени подсолнечника варьирует от 55 до 80% [Joubert, 1955; Boudet, Mosse, 1977, Schwenke et al., 1979; Rahma, Rao, 1981; Поморова и др. (Pomороva et al.), 2019]. Содержание 2S-альбуминов составляет 10–30%, в отдельных линиях этот показатель достигает 60% [Prakash et al., 1986]. Количественное соотношение и состав глобулиновой и альбуминовой фракций определяют питательную ценность и функциональные свойства белка семян подсолнечника [Burnett et al., 2002; Li et al., 2024]. С. Жилич с соавторами [Žilić et al., 2010] показали, что в ядре семени в целых семенах у высокомасличных гибридов доля альбуминовой и глобулиновой фракций в суммарном белке существенно различаются: содержание гелиантинина выше в ядре, чем в целом семени (61,75-67,70% и 57,36-61,51% соответственно, тогда как для 2S альбуминов авторы наблюдали обратную картину.

Гелиантинин – олигомерный белок с молекулярной массой 300–350 кДа (гексамер), состоящий из шести субъединиц и содержащий 12 дисульфидных связей. По структуре и свойствам он сходен с 11S глобулином (легумином) гороха и легуминоподобными белками других двудольных растений (соя, рапс, салат и др.) Каждая субъединица состоит из кислой (α -цепь, 32–44 кДа) и основной (β -цепь, 21–27 кДа) полипептидных цепей, связанных дисульфидной связью. Гелиантинин богат глутаминовой и аспарагиновой кислотами, а также аргинином, но беден серосодержащими аминокислотами: цистеином и метионином. Изoeлектрическая точка гелиантинина находится в интервале pH 4,5–5,5, что определяет минимум его растворимости в нейтральной и слабокислой среде. При сдвиге pH в кислую или щелочную область растворимость возрастает.

2S альбумины подсолнечника низкомолекулярные (10–18 кДа) белки (pI 8,5–9,5), богатые метионином и цистеином (например, SFA8 содержит 15-16 остатков метионина). Они представляют собой мономерные полипептиды с молекулярной массой 10–18 кДа, содержащие 4–5 внутривещечных дисульфидных связей. 2S альбумины подсолнечника структурно сходны с 2S альбуминами других двудольных растений (бразильский орех, рапс, горчица и др.), но в отличие от многих гомологов существуют преимущественно в виде единичных цепей без протеолитического расщепления на большую и малую субъединицы [Kortt, Caldwell, 1990; Anisimova et al., 1995; Franke et al., 2016]. Каждая молекула формирует компактный глобулярный домен с преобладанием α -спиралей (до 50–60% вторичной структуры), что обеспечивает высокую стабильность. 2S альбумины богаты серосодержащими аминокислотами: метионином (до 16 моль % метионина в SFA 8) и цистеином (до 15 моль%), а также аргинином и глутаминовой кислотой, но относительно бедны лизином и триптофаном. Изoeлектрическая точка большинства компонентов фракции 2S альбуминов подсолнечника находится в щелочном интервале pH 8,5–9,5, но богатого метионином SFA8 она значительно ниже и составляет 6,0-6,5 [Anisimova et al., 2003]. что определяет их высокую растворимость (>85–95%) в широком диапазоне pH (2–11) и ионной силы. При сдвиге pH растворимость практически не меняется, что отличает их от глобулинов. После удаления фенольных соединений (хлорогеновой и кофейной кислот) 2S альбумины проявляют выраженные функционально-технологические свойства: высокую пенообразующую и эмульгирующую способность, термостабильность [Guéguen et al., 1996; González-Pérez, Vereijken, 2007].

Гетерогенность, полиморфизм и генетический контроль гелиантинина

С помощью методов электрофореза гелиантинина в полиакриламидном геле в присутствии диссоциирующего агента додецилсульфата натрия (SDS-ПААГ) [Laemmli, 1970], высокоразрешающей хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), а также двумерного электрофореза, сочетающего изоэлектрическое фокусирование с SDS-ПААГ, идентифицированы три гетерогенных, различающиеся по молекулярной массе группы субъединиц: А ($M_r \sim 56000$), В ($M_r \sim 55000$) и С ($M_r \sim 52000$). Электрофоретические спектры полипептидов, полученные при обработке гелиантинина β -меркаптоэтанолом, восстанавливающим в белке дисульфидные связи, включают 3 группы компонентов – два класса кислых, с молекулярными массами $M_r \sim 37500$ – 38500 (α) и 31000 – 31500 (α'), и группу основных полипептидов (β – β') с $M_r \sim 21000$ – 24000 [Анисимова, Гаврилюк (Anisimova, Gavrilyuk), 1989; Kortt, Caldwell, 1990; Raymond et al., 1990]. В результате этих экспериментов определены входящие в состав каждой из субъединиц гелиантинина пары кислых и основных полипептидов.

Полиморфизм гелиантинина детально изучен нами на материале большой выборки линий генетической коллекции, сортов-популяций, отечественных и зарубежных коммерческих гибридов, однолетних и многолетних видов *Helianthus*, а также межвидовых гибридов [Анисимова, Гаврилюк (Anisimova, Gavrilyuk), 1989; Anisimova et al., 1993] В целом, уровень полиморфизма электрофоретических спектров гелиантинина оказался низким, что согласуется и с данными других авторов [Žilić et al., 2010; Shabani, Fazilati, 2014].

У линий генетической коллекции подсолнечника ВИР выявлены пары альтернативных (отличающихся по подвижности) вариантов компонентов электрофоретического спектра гелиантинина и изучено их наследование при скрещиваниях. В результате гибридологического анализа определены кодоминантно наследуемые пары полипептидов, предположительно контролируемые аллельными вариантами генов. Уникальными вариантами полипептидов характеризуются линии генетической коллекции подсолнечника ВИР, связанные происхождением с дикорастущими видами и межвидовыми гибридами. В частности, ветвистые линии – восстановители фертильности пыльцы RHA273 и RHA274 с генетическим материалом, интрогрессированным от дикорастущего подсолнечника [Baute et al., 2015], имеют характерный аллель *HelC_c* (кодирует компонент 9 в зоне основных полипептидов) [Anisimova et al., 2004; Анисимова (Anisimova), 2015].

Впервые последовательность структурного гена гелиантинина – *HaG3*, кодирующая предшественник из 493 аминокислотных остатков, определена Vonder Haar et al. [1988] (таблица). Авторами был клонирован и секвенирован ряд других генов гелиантинина. Анализ этих данных свидетельствовал о том, что гелиантинин подсолнечника кодируется небольшой мультигенной семьей, представленной, по меньшей мере, двумя дивергентными подсемействами. Каждый ген гелиантинина кодирует предшественник, содержащий последовательности для кислого и основного полипептидов [Vonder Haar et al., 1988]. После посттрансляционного расщепления α - и β -полипептиды остаются связанными дисульфидной связью. Синтез гелиантинина в развивающихся семенах подсолнечника начинается через 7 дней после опыления и продолжается интенсивно до 19-го дня, а затем медленно снижается к 30-му дню [Allen et al., 1987]. Показано, что полипептиды гелиантинина посттрансляционно фосфорилируются, а при прорастании состояние фосфорилирования изменяется [Quiroga et al., 2013].

Гипотеза о наличии дивергентного семейства генов гелиантинина подтверждена и данными классического гибридологического анализа. Согласно результатам анализа расщепления в поколении F_2 и F_a от скрещиваний линий, различающихся по электрофоретическим вариантам полипептидов (кислых или основных), в геноме подсолнечника присутствуют не менее трех кластеров генов гелиантинина – *HelA*, *HelB* и *HelC*, соответствующих субъединицам А, В и С. Две из этих групп субъединиц (В и С) наследовались сцеплено (с коэффициентом рекомбинации около 21%), а третья показала независимое наследование [Anisimova et al., 2004].

После публикации референсного генома подсолнечника (инбредной линии XRQ) [Badouin et al., 2017] появилась возможность поиска гомологов генов гелиантинина. Наиболее многочисленная группа генов, в том числе последовательность ранее секвенированного гена *HaG-3*, оказалась локализована в шести геномных локусах на хромосоме 10. По одному локусу идентифицировано на хромосомах 7, 9, 11 и 12; две последовательности идентифицированы на хромосоме 4, три – на хромосоме 3. Гены гелиантинина содержат по три экзона и два коротких интрона. Сайт расщепления на кислый и основной полипептиды (NGVEETICS) консервативен у *H. annuus* и однолетних диких видов *H. debilis* Nutt. и *H. petiolaris* Nutt.

Пока еще нет прямых экспериментальных данных о предшественниках 11S глобулина подсолнечника, кодируемых конкретными членами мультигенной семьи. Однако характер распределения полиморфных вариантов полипептидов у образцов

коллекции подсолнечника дает основания предполагать, что гены, локализованные на хромосоме 10, кодируют субъединицы группы С и В. Так, вариант основного полипептида 9 (кодируется аллелем *HelC_c*) характерен для дикорастущего подсолнечника, а также для линий культурного подсолнечника с признаками интрогрессий от диких видов (например, у ветвистых линий RHA273, RHA274). Некоторые авторы рассматривают гелиантинин как ассоциированный с domestikацией признак, подвергавшийся действию позитивного отбора («бутылочное горлышко domestikации») [Blackman et al., 2011; Charman et al., 2013]. Следует отметить, что на ранних этапах селекции происходило сужение генетического разнообразия популяций подсолнечника, источниками которого служили сорта народной селекции. Однако с открытием цитоплазматической мужской стерильности (ЦМС) и переходом к гибридной селекции в 1970-х годах наблюдается увеличение генетического разнообразия культурного подсолнечника, прежде всего, за счет интрогрессии генов восстановления фертильности пыльцы (*Rf*) и генов ветвления от диких видов в генотипы отцовских линий. Так, оказалось, что около 10% генов, находящихся в группе сцепления 10 линии RHA274, интрогрессированы и ре-интрогрессированы из генома дикого техасского подсолнечника *H. annuus* ssp. *texanus*. Среди генов хромосомы 10, полученных от диких видов – ассоциированный с признаком ветвления ген гистонацетилтрансферазы *HaGNAT* (гомолог AT3G54610), а также аллели гена запасного белка гелиантинина *HelC* [Baute et al., 2015].

По данным Шарман и соавт. уровень изменчивости последовательностей генов гелиантинина и ряда важных для селекции генов низок у культурных форм по сравнению с дикими видами [Charman et al., 2013]. Генетическая вариация (θ Уоттерсона) по генам гелиантинина, локализованным на хромосомах 4 и 10, в популяции культурного подсолнечника, включавшей три линии и три сорта, была равна нулю, у диких видов этот показатель составил 0,0107 и 0,047, а в ландрасах был ниже – 0,0066 и 0,0025 соответственно.

Как видно из рисунка, последовательности генов гелиантинина, локализованные на хромосоме 10, распределились по трем группам. Минимальными различиями характеризуются гены: LOC110884606, LOC110885662, LOC110885604. Скорее всего, гены являются недавними паралогами (дубликатами одного предкового гена), они почти идентичны в кодирующих частях, а отличия могут быть сосредоточены в UTR или интронах. Во вторую группу объединились LOC110885663 и LOC110881169 (с бутстреп поддержкой 47%): они ближе друг к другу, чем к остальным генам, но связь

не такая сильная. Уровень сходства нуклеотидной последовательности LOC110884000 с последовательностями других генов хромосомы составляет 90-93%. Это может быть либо самый древний паралог в кластере, либо ген с наибольшим количеством накопленных мутаций (возможно, частично псевдогенизирован или имеет функциональные отличия).

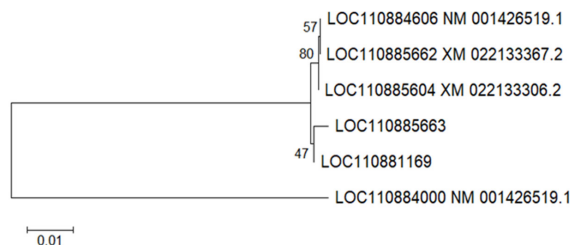


Рисунок. Филогенетическое дерево, построенное методом Neighbor-Joining в программе MEGA 12 на основе шести последовательностей генов гелиантинина, локализованных на хромосоме 10. Figure. A phylogenetic tree constructed using the Neighbor-Joining method in MEGA 12 based on six helianthinin gene sequences located on chromosome 10.

Большинство последовательностей гелиантинина, аннотированных в референсном геноме подсолнечника, получены на основе мРНК, т.е. соответствуют экспрессирующимся генам. Однако выяснение вклада каждой из последовательностей в формирование пула запасных белков семени требует специальных исследований. Пока еще неизвестно, чем обусловлена наблюдаемая в электрофоретических спектрах варибельность в подвижности полипептидов: изменчивостью нуклеотидных последовательностей (заменами аминокислот, инсерциями-делециями), альтернативным сплайсингом или посттрансляционными модификациями. Материалом для таких исследований могут служить линии генетической коллекции подсолнечника с маркерными вариантами полипептидов гелиантинина.

Гетерогенность, полиморфизм и генетический контроль 2S альбуминов

Как показано с помощью RP-HPLC, с привлечением методов электрофореза и изоэлектрического фокусирования, фракция 2S альбуминов подсолнечника высоко гетерогенна [Kortt, Caldwell, 1990; Anisimova et al., 1995], однако к настоящему времени изменчивость этого белка у культурного подсолнечника и диких видов рода *Helianthus* описана лишь для богатого метионином альбумина SFA8 [Anisimova et al., 2003; Anisimova и др. (Anisimova et al.), 2018]. Белок SFA8 отличается структурно от всех других известных 2S альбуминов семян растений, состоящих из большой и малой

субъединиц. В процессе синтеза предшественник SFA8 не подвергается пост-трансляционному процессингу с образованием большой и малой субъединиц, а существует в виде одной полипептидной цепи, третичная структура которой поддерживается за счет внутримолекулярных дисульфидных связей [Kortt et al., 1991; Anisimova et al., 1995]. В ранних исследованиях было идентифицировано шесть генов, контролирующих синтез компонентов водорастворимой фракции белков семян подсолнечника: *HaG5* [Allen et al., 1985], *HaB1B2* (GenBank AJ275962), *pHAO* (Thoyts et al., 1996), SFA8 (Kortt et al. 1991), *PawS1* и *PawS2* (Mylne et al. 2011). С использованием методов RP-HPLC и масс-спектрометрического анализа показано, что белки альбуминовой фракции семян подсолнечника

являются продуктами трех генов: *SESA2* и *SESA20* (каждый кодирует по два белка) и *SESA3* (кодирует SFA8) [Franke et al., 2016]. В результате комплексного исследования генов 2S альбуминов на основе анализа биоинформатических геномных данных, транскриптома и протеома в геноме подсолнечника выявлено по меньшей мере 26 генов 2S альбуминов, 15 генов экспрессируются и для 11 идентифицированы белковые продукты, т.е. лишь небольшая часть альбуминовых генов вносит вклад в суммарный белок семени [Jayasena et al., 2016]. Три гена, кодирующие большую часть альбуминовой фракции семени подсолнечника, являются потенциальными кандидатами для будущих манипуляций с помощью генетики и селекции.

Таблица.

Идентифицированные гены запасных белков семян подсолнечника *Helianthus annuus*

Table. Identified genes for *Helianthus annuus* seed storage proteins

Название гена (другие названия)	Хромосома, координаты в геноме NC_035442.2	GenBank ID: (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov [accessed March10, 2026])	Длина последовательности, пн (число экзонов)	Длина и молекулярная масса зрелого белка	Название белка	Источник
Предшественник субъединицы 11S глобулина, Helianthinin - G3 (HAG3; G3-D1)	Chr10 134988026 ... 134989871	LOC110884606	2826 (3)	498 аа, 53951 Да	RmlC-подобный белок суперсемейства купинов	Vonder Haar et al., 1988
<i>HaG5 (SESA1)</i>	Chr11 31365685 ... 31366988	LOC110889962	2299 (2)	299 аа, 32632 Да	Запасной 2S альбумин семян	Allen et al., 1987
<i>SESA2</i>	Chr11 50482147 ... 50483691	LOC110890334	1417 (2)	285 аа, 33096 Да	Предшественник запасного 2S альбумина семян	Jayasena et al., 2016
<i>SESA3 (2SS8, SFA8)</i>	Chr11 50026916 ... 50027837	LOC110892047	627 (2)	141 аа, 12225 Да	Предшественник альбумина 8	Achour et al., 2021
<i>SESA4 (PawS1-T1, SFTI-1, sfti1)</i>	Chr3 133526321 ... 133526941	LOC110928012	621 (1)	151 аа, 16857 Да	Препроальбумин PawS1-T1, Ингибитор трипсина 1	Mylne et al., 2011; Jayasena et al., 2016
<i>PawS2</i>	Chr3 133535987 ... 133536553	LOC110928013	1088 (1)	138 аа, 15247 Да	Предшественник 2S альбумина (PawS2)	Elliott et al., 2014

Гены *SESA1* (также известный как *HaG5*), *SESA3* (*SFA8*) и *SESA2* локализованы на хромосоме 11 генома подсолнечника. Ген *PawS2* находится на хромосоме 3. Там же находится и ген препоальбумина *SESA4* (*PawS1-T1*), идентифицированный в работе [Jayasena et al., 2016] (Таблица).

Полиморфизм *SFA8*

Данные об изменчивости 2S альбуминов подсолнечника немногочисленны. В литературе имеются сведения о варьировании (по данным RP-NPLC) соотношения индивидуальных компонентов альбуминовой фракции среди линий генетической коллекции (Anisimova et al., 1995), о генотип-специфичных различиях функциональных свойств фракций 2S альбуминов (расслоению при флокуляции, устойчивости к коалесценции, пенообразующей способности) [Gueguen et al., 1996].

При анализе аргентинских популяций подсолнечника и выделенных из них линий *Serre* и соавт. обнаружили полиморфизм SDS-ПААГ-спектров 2S альбуминов по наличию/отсутствию компонентов с M_r 14.5 и 15.5 кДа. С помощью гибридологического анализа установлено, что варианты кодируются аллелями одного гена, локализованного в группе сцепления 11 RFLP-карты подсолнечника [Serre et al., 2001].

У линий генетической коллекции подсолнечника ВИР выявлено два кодоминантно наследуемых аллеля структурного гена богатого метионином белка *SFA8*. «Дикий» тип белка имеет изоэлектрическую точку (pI) 6,0, pI «вариантного» – 6,5 [Anisimova et al., 2003]. При изоэлектрическом фокусировании (ИЭФ) у линий с «вариантным» *SFA8* в спектрах присутствует также и «нормальный» полипептид, а последовательности ДНК представлены двумя вариантами последовательностей, причем у генотипов с «вариантным» *SFA8* в спектрах после ИЭФ присутствуют следовые количества белка «дикого типа». В кодирующей последовательности для «вариантного» белка выявлена замена единичного нуклеотида 108С→G, которая приводит к изменению заряда белка и его изоэлектрической точки в результате замены полярной незаряженной аминокислоты серина на положительно заряженный аргинин [Anisimova et al., 2018].

Белки семян подсолнечника как генетические маркеры

С использованием методов иммунохимического анализа при изучении образцов коллекции подсолнечника ВИР впервые были получены данные о видовой специфичности белков семян и показана возможность их использования как маркеров для изучения филогенетических взаимосвязей между видами и геномного анализа рода *Helianthus*

[Анащенко, Гаврилюк (Anashchenko, Gavrilyuk), 1979; Анащенко (Anashchenko), 1979; Анисимова (Anisimova), 1984]. Полученные в этих исследованиях выводы о характере родственных взаимосвязей между видами подсолнечника, природе геномов видов однолетних и многолетних видов подсолнечника в дальнейшем были подтверждены данными электрофоретического анализа белков и изучения полиморфизма амплифицированных фрагментов ДНК [Raymond et al., 1994; Sossey-Alaoui et al., 1998], а затем и результатами анализа секвенированных и аннотированных геномов [Wang et al., 2024].

В последние десятилетия при производстве семян подсолнечника широко используются промышленные гетерозисные гибриды. Для эффективного семеноводства гибридов необходим контроль генетической чистоты родительских линий и гибридности партий семян F_1 . Надежными генетическими маркерами для решения подобных задач служат полиморфные белки семян, показавшие свою высокую эффективность у многих культур.

Гетерогенный и полиморфный электрофоретический спектр суммарных белков семян подсолнечника может быть эффективно использован при определении генетической однородности гибридов и их родительских линий. Разрешающая способность методов электрофореза суммарной белковой фракции и шести ферментных систем семян для определения генетической однородности гибридов подсолнечника примерно одинакова [Nikolić et al., 2008; Shabani, Fazilat, 2014]. Для повышения эффективности идентификации гибридов F_1 у растений предлагается сочетание разных маркерных систем (например, белковых и изоферментных или белковых и ПЦР-маркеров у сои) [Мазкират и др. (Mazkirat et al.), 2023].

Показатели эффекта гетерозиса гибридов первого поколения подсолнечника определяются генетической однородностью родительских линий. Однако отбор растений только по морфологическим признакам не всегда гарантирует однородность получаемых линий. Для определения генетической чистоты инбредных линий подсолнечника предложен метод электрофореза в кислом ПААГ в присутствии мочевины [Zheng et al., 2017]. Применение комплексного подхода – сочетания фенотипирования растений по морфологическим признакам и отбора по электрофоретическим спектрам суммарной белковой фракции семян (использовался электрофорез в кислом ПААГ) – позволило значительно повысить уровень генетической чистоты родительских компонентов гибрида [Aksoynov, 2025].

Использование полиморфных электрофоретических спектров суммарных белков семян перспективно для идентификации гетерозисных групп среди

селекционных линий. Анализ девяти морфологических признаков и спектров SDS-PAGE белков семян позволил эффективно сгруппировать 97 инбредных линий подсолнечника и затем выделить в селекционном материале 12 гетерозисных групп, четко различающих материнские и отцовские родительские формы [Brag et al., 2023].

С привлечением современных геномных ресурсов возможна разработка молекулярных маркеров, специфичных для генов запасных белков подсолнечника. Так, Kutateladze et al. [2023] использовали праймеры, фланкирующие один из участков кодирующей последовательности гена гелиантинина, для разработки надежного, быстрого и недорогого метода для детекции следовых количеств подсолнечника в составе различных очищенных растительных масел. Предложенный авторами протокол, включающий выделение ДНК с помощью модифицированного СТАВ-метода и постановку ПЦР, дает возможность оценивать подлинность растительных масел, используемых в пищевой промышленности и при производстве биодизеля.

Заключение

Подсолнечник – ведущая масличная культура в Российской Федерации, занимающая четвертое место (после сои, кукурузы, рапса) среди масличных культур в мировом производстве растительного масла. Помимо масла, доля которого в семенах некоторых сортов может достигать 60%, подсолнечник является источником ценного растительного белка (до 40% у отдельных генотипов). Получаемые после экстракции

масла продукты переработки семян подсолнечника имеют многогранное применение как источники белка в пищевой промышленности и кормопроизводстве, фармакологии и во многих других областях. Главные компоненты белковой фракции – 11S глобулин (гелиантинин) и 2S альбумины – достаточно полно изучены. Под руководством В.Г. Конарева в ВИРе выполнены пионерские исследования гетерогенности и полиморфизма белков семян подсолнечника, разработаны методические подходы к использованию белков семян как генетических маркеров в геномном анализе, паспортизации образцов коллекции, анализе сортовых популяций, в селекции и семеноводстве. В числе актуальных направлений исследований – выяснение генетических механизмов, контролирующих накопление белков в семенах, роли средовых и генотипических факторов, особенно в связи с проблемой гетерозиса. Информация о молекулярных основах гетерогенности и полиморфизма отдельных компонентов белковой фракции семян важна для понимания функционирования генома подсолнечника. На современном этапе решение этих задач возможно с применением методов структурной и функциональной геномики, транскриптомного, протеомного и метаболомного анализов.

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания согласно тематическому плану ВИР по проекту № FGEM-2022-0005 «Растительные ресурсы масличных и прядильных культур ВИР как основа теоретических исследований и их практического использования».

Литература

1. Анащенко А.В. Филогенетические связи в роде *Helianthus* L. *Труды по прикл. бот. ген. и сел.* 1979. 64(2). 146-156.
2. Анащенко А.В., Гаврилок И.П. Иммунохимический анализ видов рода *Helianthus*. *Докл ВАСХНИЛ.* 1979. (10). 17-19.
3. Анисимова И.Н. Геномный анализ рода *Helianthus* L. *Генетика.* 1984. 21(12). 1925-1933.
4. Анисимова И.Н., Гаврилок И.П. Гетерогенность и полиморфизм 11S глобулина семян подсолнечника. *Генетика.* 1989. 25(7). 1248-1255.
5. Анисимова И.Н. Белки семян сложноцветных: гетерогенность, полиморфизм, использование в селекционно-генетических исследованиях (обзор). *Аграрная Россия.* 2015. (11). С. 27-35
6. Анисимова И.Н., Алпатьева Н.В., Горюнова С.В. и др. Структурная изменчивость гена богатого метионином альбумина SFA8 подсолнечника. *Труды по прикл. бот. ген. и сел.* 2018. 179(4). 91-103. doi: 10.30901/2227-8834-2018-4-91-103
7. Доморощенко М.Л., Демьяненко Т.Ф., Крылова И.В. и др. Белковый потенциал семян

- подсолнечника. Исследования процессов получения пищевых белков из подсолнечного шрота. *Вестник ВНИИЖ.* 2020. (1-2). 24-29. DOI: 10.25812/VNIIG.2020.90.45.002
8. Дьяков А.Б. Особенности средовой ковариации продуктивности подсолнечника с масличностью и белковостью семян. *Научно-технический бюллетень Всесоюзного научно-исследовательского института масличных культур.* 1984. (86). 29-33
9. Дьяков А.Б. Масличность семян подсолнечника. В кн. Подсолнечник. Отв. ред. В.С. Пустовойт. М. Колос. 1975. 103-118
10. Егги Э.Э., Александрова Т.Г., Конарев Ал.В. Идентификация видов вики (*Vicia* L.) по составу основных полипептидов 11S глобулина семян на примере *V. narbonensis* complex и *V. pannonica* Crantz. *Биотехнология и селекция растений.* 2025. 8(1). 33-45. DOI: 10.30901/2658-6266-2025-1-01
11. Гаврилова В.А., Анисимова И.Н. Генетика культурных растений. Подсолнечник. СПб: ВИР, 2003. 186 с.

12. Гапонова Л.В., Гаврилова В.А., Полежаева Т.А. и др. Подсолнечник и использование его в безотходной технологии переработки с целью производства продуктов лечебно-профилактического и детского питания. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2021. 83(4). 181-189.
13. Губарева Н.К., Гаврилюк И.П., Конарев А.В. Идентификация сортов сельскохозяйственных культур по электрофоретическим спектрам запасных белков. *Аграрная Россия*. 2015. (11). 21-27.
14. Конарев А.В. Использование молекулярных маркеров в решении проблем генетических ресурсов растений и селекции. *Аграрная Россия*. 2006. 6. 4-22.
15. Конарев В.Г. Белки растений как генетические маркеры. М. Колос. 1983. 319 с.
16. Конарев В.Г., Гаврилюк И.П., Губарева Н.К. и др. Под ред. В.Г.Конарева. Идентификация сортов и регистрация генофонда культурных растений по белкам семян. 2000с. Санкт-Петербург: ВИР. 2000. 186 С.
17. Конарев В.Г., Сидорова В.В., Конарев А.В. Молекулярно-биологические исследования генофонда культурных растений в ВИРе (1967–2007 гг.). Изд. 2-е доп. СПб.: ВИР, 2007. 134 с.
18. Конарев В.Г., Чмелева З.В., Захарова Н.С. и др. Каталог мировой коллекции ВИР. Образцы подсолнечника с характеристикой содержания белка в ядре, метионина и лизина в белке и масличности семян. Л. ВИР, 1980. Вып. 286. 80 с.
19. Мазкират Ш., Бабисекова Д., Дидоренко С. и др. Использование кодоминантных белковых и ДНК маркеров в идентификации F1 гибридного потомства сои. *Experimental Biology*. 2023. 95(2). 84-94. DOI: 10.26577/eb.2023.v95.i2.08
20. Перчук И.Н., Конарев А.В., Лоскутов И.Г. и др. Белковые маркеры, морфологические и селекционные признаки в идентификации дублетных образцов культурного овса в коллекциях ВИР (Россия) и Нордического генного банка (Nordgen, Швеция). *Труды по прикл. бот. ген. и сел.* 2016. 177(3). 82-93. DOI: 10.30901/2227-8834-2016-3-82-93
21. Поморова Ю.Ю., Бескорвайный Д.В., Пятовский В.В. и др. Аминокислотный состав белка семян кондитерских сортов подсолнечника селекции ВНИИМК. *Масличные культуры*. 2020. (3) (183). 12–17. DOI: 10.25230/2412–608X–2020–4–184–12–17
22. Саакян А.Т., Бородин С.Г. Дегустационный анализ, как инструмент повышения качества продукции кондитерского подсолнечника в процессе селекции и первичного семеноводства. *Научный журнал КубГАУ*. 2019. (8). 1521908025. DOI: 10.21515/1990-4665-152-024
23. Семенова Е.В., Васипов В.В., Анисимова И.Н. Идентификация дублетных образцов гороха (*Pisum sativum* L.) в коллекции ВИР. *Труды по прикл. бот. ген. и сел.* 2022. 183(1). 147-156. DOI: 10.30901/2227-8834-2022-1-147-156
24. Сидорова В.В., Конарев А.В., Керв Ю.А. Спектры зеина как эффективные маркеры хозяйственно ценных признаков кукурузы. *Труды по прикл. бот. ген. и сел.* 2023. 184(2). 160-175. DOI: 10.30901/22278834-2023-2-160-175
25. Чмелева З.В., Захарова Н.С., Анащенко А.В. Характеристика коллекции подсолнечника по содержанию белка, незаменимых аминокислот и масла в ядре. *Труды по прикл. бот., ген. и сел.* 1981. 70(2). 120-128.
26. Achour J, Guinot M, Guillon B et al. Sensitization potency of sunflower seed protein in a mouse model: Identification of 2S-albumins more allergenic than SFA-8. *Mol Nutr Food Res*. 2021. 65(18). e2100369. DOI: 10.1002/mnfr.202100369
27. Agy MSFA, Oliveira RL, Ribeiro CVDM et al. Sunflower cake from biodiesel production fed to crossbred Boer kids. *R Bras Zootec*. 2012. 41. 123-130. DOI: 10.1590/S1516-35982012000100019
28. Aksyonov I. Control of genetic purity of parental lines of sunflower by allelic variants of electrophoretic spectra of seed storage proteins. *Cell Biol*. 2025. 13(2). 37-44. DOI: 10.11648/j.cb.20251302.12
29. Alagawany M, Farag MR, Abd El-Hack ME et al. The practical application of sunflower meal in poultry nutrition. *Adv Anim Vet Sci*. 2015. 3. 634-648. DOI: 10.14737/journal.aavs/2015/3.12.634.648
30. Allen RD, Nessler CL, Thomas TL. Developmental expression of sunflower 11S storage protein genes. *Plant Mol Biol*. 1985. 5. 165-173. DOI: 10.1007/BF00015680
31. Allen RD, Cohen EA, Vonder Haar RA et al. Sequence and expression of a gene encoding an albumin storage protein in sunflower. *Mol Gen Genet*. 1987. 210. 211-218. DOI: 10.1007/BF00325686
32. Anisimova IN, Gavriljuk IP, Konarev VG. Identification of sunflower lines and varieties by helianthinin electrophoresis. *Plant Varieties and Seeds*. 1991. (4). 133-141.
33. Anisimova IN, Georgieva-Todorova J, Vassileva R. Variability of the major seed globulin in the genus *Helianthus*. *Helia*. 1993. 16(18). 49-58.
34. Anisimova IN, Fido RJ, Tatham AS et al. Genotypic variation and polymorphism of 2S albumins of sunflower. *Euphytica*. 1995. 83. 15-23. DOI: 10.1007/BF01677856
35. Anisimova IN, Konarev AV, Gavrilova VA et al. Polymorphism and inheritance of methionine-rich 2S albumins in sunflower. *Euphytica*. 2003. 129. 99-107. DOI: 10.1023/A:1021562712945
36. Anisimova IN, Gavrilova VA, Loskutov AV et al. Polymorphism and inheritance of seed storage protein

- in sunflower. *Russ J Genet.* 2004. 40(9). 995-1002. DOI: 10.1023/B:RUGE.0000041378.51180.0b
37. Badouin H, Gouzy J, Grassa C et al. The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution. *Nature.* 2017. 546. 148-152. doi: 10.1038/nature22380
38. Banjac VV, Čolović RR, Vukmirović DM et al. Protein enrichment of sunflower meal by air classification. *Food Feed Res.* 2013. 40(2). 77-83.
39. Baudet J, Mosse J. Fractionation of sunflower seed proteins. *J Am Oil Chem Soc.* 1977. 54, A82-A86. DOI: 10.1007/BF02912378
40. Baute GJ, Kane NC, Grassa CJ et al. Genome scans reveal candidate domestication and improvement genes in cultivated sunflower, as well as post-domestication introgression with wild relatives. *New Phytol.* 2015. 206(2). 830-838. DOI: 10.1111/nph.13255
41. Berwanger E, Nunes RV, Pozza PC et al. Nutritional and energy values of sunflower cake for broilers. *Semina: Ciênc Agrár.* 2014. 35. 3429-3438. DOI: 10.5433/1679-0359.2014v35n6p3429
42. Blackman BK, Scascitelli M, Kane NC et al. Sunflower domestication alleles support single domestication center in eastern North America. *Proc. Natl. Acad Sci. USA.* 2011. 108(34). 14360-14365. DOI: 10.1073/pnas.1104853108
43. Burnett GR, Rigby NM, Mills EN et al. Characterization of the emulsification properties of 2S albumins from sunflower seed. *J Colloid Interface Sci.* 2002. 247(1). 177-185. DOI: 10.1006/jcis.2001.8093
44. Chapman MA, Mandel JR, Burke JM. Sequence validation of candidates for selectively important genes in sunflower. *PLoS ONE.* 2013. 8(8). e71941. DOI: 10.1371/journal.pone.0071941
45. Dalgalarondo M, Raymond J, Azanza JL. Sunflower seed proteins: characterization and subunit composition of the globulin fraction. *J Exp Botany.* 1984. 35(160). 1618-1628.
46. Dauguet S, Labalette F, Fine F et al. Genetic impact on protein content and hullability of sunflower seeds, and on the quality of sunflower meal. *OCL.* 2016. 23(2). DOI: 10.1051/ocl/2016003
47. da Silva Oliveira V, Barbosa AM, de Andrade EA et al. Sunflower cake from the biodiesel industry in the diet improves the performance and carcass traits of Nellore young bulls. *Animals.* 2022. 12. 3243. DOI: 10.3390/ani12233243
48. de Oliveira Filho JG, Egea MB. Sunflower seed byproduct and its fractions for food application: An attempt to improve the sustainability of the oil process. *J Food Sci.* 2021. 86. 1497-1510. DOI: 10.1111/1750-3841.15719
49. de Moraes Oliveira VR, de Arruda AMV, Silva LNS et al. Sunflower meal as a nutritional and economically viable substitute for soybean meal in diets for free-range laying hens. *Anim Feed Sci Technol.* 2016. 220. 103-108. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2016.07.015
50. Ebrahimi A, Maury P, Berger M et al. QTL mapping of protein content and seed characteristics under water-stress conditions in sunflower. *Genome.* 2009. 52(5). 419-430. DOI: 10.1139/g09-020.
51. Elliott AG, Delay C, Liu H et al. Evolutionary origins of a bioactive peptide buried within preproalbumin. *Plant Cell.* 2014. 26(3). 981-995. DOI:10.1105/tpc.114.123620
52. Fick GN, Miller JF. Sunflower Breeding. In: A.A.Schneiter (ed.). Sunflower technology and production. Soil Science Society of America. 1997. 395-440.
53. Franke B, Colgrave ML, Mylne JS et al. Mature forms of the major seed storage albumins in sunflower: A mass spectrometric approach. *J Proteom.* 2016. 147. 177-186. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.05.004
54. GavriloVA, Anisimova NI. Genealogy of the sunflower lines created on the basis of Russian varieties. *Helia.* 2017. 40(67). 133-146. DOI: 10.1515/helia-2017-0025
55. Giarola S, Mittal S, Vielle M et al. Challenges in the harmonisation of global integrated assessment models: A comprehensive methodology to reduce model response heterogeneity. *Sci Total Environ.* 2021. 783. 146861. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146861
56. González-Pérez S. Sunflower Proteins. In: Sunflower proteins. Sunflower: Chemistry, production, processing, and utilization. E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.Salas
57. González-Pérez S, Vereijken JM. Sunflower proteins: overview of their physicochemical, structural and functional properties. *J Sci Food Agric.* 2007. 87. 2172-2191. DOI: 10.1002/jsfa.2971
58. González-Pérez S. Sunflower Proteins. In: Sunflower proteins. Sunflower: Chemistry, production, processing, and utilization. E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.Salas. AOCS Press. 2015. 331-393. DOI: 10.1016/B978-1-893997-94-3.50018-0
59. Guéguen J, Popineau Y, Anisimova IN et al. Functionality of the 2S albumin seed storage proteins from sunflower (*Helianthus annuus* L.). *J Agric Food Chem.* 1996. 44. 1184-1189. DOI: 10.1021/jf950683f
60. Haddadi HP, Samadi BY, Langlade N et al. Genetic control of protein, oil and fatty acids content under partial drought stress and late sowing conditions in sunflower (*Helianthus annuus*). *Afr J Biotechnol.* 2010. 9(40). 6768-6782. DOI: 10.5897/AJB10.376
61. Hadidi M, Aghababaei F, McClements DJ. Sunflower meal/cake as a sustainable protein source for global food demand: Towards a zero-hunger world. *Food Hydrocoll.* 2024. 147. 109329. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2023.109329

62. Hu J, Seiler G, Kole Ch. Genetics, genomics and breeding of sunflower. New York. USA. 2010. 335 p.
63. Ibrar D, Khan MA, Mahmood T et al. Determination of heterotic groups among sunflower accessions through morphological traits and total seed storage proteins. *Int J Agric Biol.* 2018. 20. 2025-2031. DOI: 10.17957/IJAB/15.0726
64. Islam E, Ali Y, Imran A et al. Vegetable proteins as encapsulating agents: Recent updates and future perspectives. *Food Sci Nutr.* 2023. 11(4). 1705-1717. DOI: 10.1002/fsn3.3234
65. Ivanova P, Chalova V, Koleva L et al. Amino acid composition and solubility of proteins isolated from sunflower meal produced in Bulgaria. *Int Food Res. J.* 2013. 20(6). 2995-3000.
66. Jayasen AS, Franke B, Rosengren J et al. A tripartite approach identifies the major sunflower seed albumins. *Theor Appl Genet.* 2016. 129(3). 613-629. DOI: 10.1007/s00122-015-2653-3
67. Joubert FJ. Sunflower seed proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1955. 16. 520-523. DOI: 10.1016/0006-3002(55)90272-9
68. Konarev VG, Gavriyuk IP, Gubareva NK et al. Molecular biological aspects of applied botany, genetics and plant breeding. Ed. V.G.Konarev. Series Theoretical basis of breeding. V.1. St.-Petersburg, VIR. 1996b. 228 P.
69. Kortt AA, Caldwell JB. Sunflower 11S globulin, susceptibility to proteolytic cleavage of the subunits of native helianthinin during isolation: HPLC fractionation of the subunits. *Phytochem.* 1990. 29. 1389-1396. DOI: 10.1016/0031-9422(90)80087-W
70. Kortt AA, Caldwell JB. Low molecular weight albumins from sunflower seed: identification of a methionine-rich albumin. *Phytochem.* 1990. 29(9). 2805-2810. DOI: 10.1016/0031-9422(90)87080-E
71. Kortt AA, Caldwell JB, Lilley GG et al. Amino acid and cDNA sequences of a methionine-rich 2S protein from sunflower seed (*Helianthus annuus* L.). *Eur J Biochem.* 1991. 95. 329-334. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb15710.x
72. Kutateladze T, Karchkhadze K, Bitskinashvili K et al. Novel PCR-based technology for the detection of sunflower in edible and used cooking oils. *Foods.* 2024. 13(23). 3760. DOI: 10.3390/foods13233760
73. Laaraj S, Hussain A, Shahid E et al. Nutritional, pharmaceutical, and health benefits of sunflower seeds (*Helianthus annuus* L.): A comprehensive review of food applications. *Food Humanit.* 2025. 6. 100641. DOI: 10.1016/j.foohum.2025.100641
74. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970. 227(5259). 680-685. DOI: 10.1038/227680a0
75. Li Z, Xiang F, Huang X et al. Properties and characterization of sunflower seeds from different varieties of edible and oil sunflower seeds. *Foods.* 2024. 13. 1188. DOI: 10.3390/foods13081188
76. Megías C, Pedroche J, Yust MDM et al. Stability of sunflower protein hydrolysates in simulated gastric and intestinal fluids and Caco-2 cell extracts. *LWT - Food Sci Technol.* 2009. 42(9). 1496-1500. doi: 10.1016/j.lwt.2009.04.008
77. Meng W, Zeng L, Yang X et al. Transcriptome analysis reveals key genes involved in fatty acid and triacylglycerol accumulation in developing sunflower seeds. *Genes.* 2025. 16(4). 393. DOI: 10.3390/genes16040393
78. Morejón Caraballo S, Fischer SV, Masztalerz K et al. Low moisture texturised protein from sunflower press cake. *Int J Food Sci Technol.* 2024. 59. 8236-8247. DOI: 10.1111/ijfs.17513
79. Musingo MN, Basha SM, Sanders TH et al. Effect of drought and temperature stress on peanut (*Arachis hypogaea* L.) seed composition. *J Plant Physiol.* 1989. 134(6). 170-175. DOI: 10.1016/S0176-1617(89)80032-X
80. Murru M, Calvo CL. Sunflower protein enrichment. Methods and potential applications. *OCL.* 2020. 27. 17. DOI: 10.1051/ocl/2020007
81. Mylne JS, Colgrave ML, Daly NL et al. Albumins and their processing machinery are hijacked for cyclic peptides in sunflower. *Nat Chem Biol.* 2011. 7. 257-259. DOI: 10.1038/nchembio.542
82. Nagalakshmi D, Dhanalakshmi K, Himabindu D. Replacement of groundnut cake with sunflower and karanj seed cakes on performance, nutrient utilisation, immune response and carcass characteristics in Nellore lambs. *Small Rum Res.* 2011. 97. 12-20. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2011.03.001
83. Nenova N, Drumeva M. Investigation on protein content and amino acid composition in the kernels of some sunflower lines. *Helia.* 2012. 35(56). 41-46. DOI: 10.2298/HEL1256041N
84. Nesterenko A, Alric I, Violleau F et al. A new way of valorizing biomaterials: the use of sunflower protein for 1 a-tocopherol microencapsulation. *Food Res Int.* 2013. 53(1). 115-124. DOI: 10.1016/j.foodres.2013.04.020
85. Nikolić Z, Vujaković M, Jevtić A. Genetic purity of sunflower hybrids determined on the basis of isozymes and seed storage proteins. *Helia.* 2008. 31(48). 47-54. DOI: 10.2298/HEL0848047N
86. Niu R, Gao S, He J et al. From oil crops to nutraceutical powerhouse: multifaceted bioactives and disease-modulating mechanisms of sunflower (*Helianthus annuus* L.) seeds and sprouts. *Food Nutrition.* 2025. 1(1). 100016. DOI: 10.1016/j.fnutr.2025.100016
87. Petraru A, Ursachi F, Amariei S. Nutritional characteristics assessment of sunflower seeds, oil and cake. Perspective of using sunflower oilcakes as a

- functional ingredient. *Plants*. 2021. 10(11). 2487. DOI: 10.3390/plants10112487
88. Prakash V, Rao MS. Physicochemical properties of oilseed proteins/ *CRC Crit Rev Biochem*. 1986. 20(3). 265-363. DOI: 10.3109/10409238609083736
89. Qi Z, Jin J, Chen H et al. Ultrasound-assisted phosphorylation-modified sunflower meal protein: characterization and evaluation as a polyphenol delivery system. *J Food Eng*. 2026. 407. 112832. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2025.112832
90. Quiroga I, Regente M, Pagnussat L et al. Phosphorylated 11S globulins in sunflower seeds. *Seed Sci Res*. 2013. 23(3). 199-204. DOI: 10.1017/S0960258513000160
91. Rahma EH, Rao MSN. Isolation and characterization of the major protein fraction of sunflower seeds. *J Agric Food Chem*. 1981. 29(3). 518-521. DOI: 10.1021/jf00105a021
92. Raymond J, Mimouni B, Azanza JL. Variability in the 11S globulin fraction of seed storage proteins of *Helianthus* (Asteraceae). *Pl Syst.Evol*. 1994. 193. 69-79. DOI: 10.1007/BF00983541
93. Raymond J, Inquello V, Azanza JL. The seed proteins of sunflower: comparative studies of cultivars. *Phytochem*. 1991. 30(9). 2849-2856. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)98211-6
94. Schwenke KD, Pahtz W, Linow KJ et al. On seed proteins. Part II. Purification, chemical composition and some properties of the 11S globulin (helianthinin) in sunflower seed. *Nahrung*. 1979. 23(3). 241-254.
95. Serre M, Feingold S, Salaberry T et al. The genetic map position of the locus encoding the 2S albumin seed storage proteins in cultivated sunflower (*Helianthus annuus* L.). *Euphytica*. 2001. 121(3). 273-278.
96. Shabani A, Fazilati M. Comparison of Sunflower (*Helianthus annuus* L.) hybrids by using isozymes and seed storage protein. *Biotechnol*. 2014. 13. 112-115. DOI: 10.3923/biotech.2014.112.115
97. Skoric D, Seiler GJ, Liu Zh et al. Sunflower genetics and breeding: international monography. Novi Sad: Serbian Academy of Sciences and Arts, Branch (Novi Sad: Graphics), 2012. 520 p.
98. Smith BD. The domestication of *Helianthus annuus* L. (sunflower). *Veg Hist Archaeobot*. 2014. 23. 57-74. DOI: 10.1007/s00334-013-0393-3
99. Sossey-Alaoui K, Serieys H, Tersac M et al. Evidence for several genomes in *Helianthus*. *Theor Appl Genet*. 1998. 97. 422-430.
100. Specht JE, Chase K, Macrander M et al. Soybean response to water: a QTL analysis of drought tolerance. *Crop Sci*. 2001. 41. 493-509. DOI: 10.2135/cropsci2001.412493x
101. Thoitys PJE, Napier JA, Millichip M et al. Characterization of a sunflower seed albumin which associates with oil bodies. *Plant Sci*. 1996. 118. 119-125.
102. Vonder Haar RA, Allen RD, Cohen EA et al. Organization of the sunflower 11S storage protein gene family. *Gene*. 1988. 74(2). 433-443. DOI: 10.1016/0378-1119(88)90176-x
103. Wales N, Akman M, Watson RHB et al. Ancient DNA reveals the timing and persistence of organellar genetic bottlenecks over 3,000 years of sunflower domestication and improvement. *Evol Appl*. 2019. 12. 38-53. DOI: 10.1111/eva.12594
104. Wang S, Wang A, Chen R et al. Haplotype-resolved chromosome-level genome of hexaploid Jerusalem artichoke provides insights into its origin, evolution, and inulin metabolism. *Plant Commun*. 2024. 5(3). 100767. DOI: 10.1016/j.xplc.2023.100767
105. Zhang M, Wang Q, Cai S et al. Composition, functional properties, health benefits and applications of oilseed proteins: A systematic review. *Food Res Int*. 2023. 171. 113061. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.113061
106. Zheng J, Wen D, Zhao H et al. Acetic acid urea-polyacrylamide gel electrophoresis: a rapid method for testing the genetic purity of sunflower seeds. *QASCF*. 2017. 9(1). 41-46. DOI: 10.3920/QAS2015.0593

References

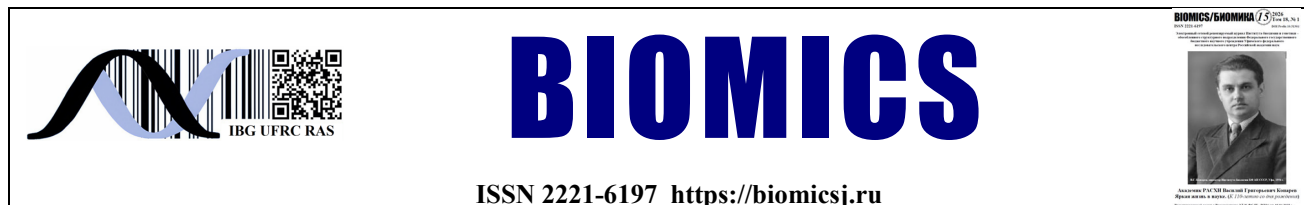
- Achour J, Guinot M, Guillon B et al. Sensitization potency of sunflower seed protein in a mouse model: Identification of 2S-albumins more allergenic than SFA-8. *Mol Nutr Food Res*. 2021. 65(18). e2100369. DOI: 10.1002/mnfr.202100369
- Agy MSFA, Oliveira RL, Ribeiro CVDM et al. Sunflower cake from biodiesel production fed to crossbred Boer kids. *R Bras Zootec*. 2012. 41. 123-130. DOI: 10.1590/S1516-35982012000100019
- Aksyonov I. Control of genetic purity of parental lines of sunflower by allelic variants of electrophoretic spectra of seed storage proteins. *Cell Biol*. 2025. 13(2). 37-44. DOI: 10.11648/j.cb.20251302.12
- Alagawany M, Farag MR, Abd El-Hack ME et al. The practical application of sunflower meal in poultry nutrition. *Adv Anim Vet Sci*. 2015. 3. 634-648. DOI: 10.14737/journal.aavs/2015/3.12.634.648
- Allen RD, Nessler CL, Thomas TL. Developmental expression of sunflower 11S storage protein genes. *Plant Mol Biol*. 1985. 5. 165-173. DOI: 10.1007/BF00015680
- Allen RD, Cohen EA, Vonder Haar RA et al. Sequence and expression of a gene encoding an albumin storage protein in sunflower. *Mol Gen Genet*. 1987. 210. 211-218. DOI: 10.1007/BF00325686
- Anashchenko AV. Phylogenetic relations in the genus *Helianthus* L. *Bull Appl Bot Genet Plant Breed*. 1979. 64. 146-156. [In Russian]
- Anashchenko AV, Gavriluk IP. Immunochemical analysis of species of genus *Helianthus* L. *Dokladi VASKHNIL*. 1979. (70). 17-19. [In Russian]

9. Anisimova IN. Asteraceae seed proteins: heterogeneity, polymorphism, utilization in breeding and genetic studies (review). *Agrarnaya Rossiya = Agrarian Russia*. 2015. (11). 27-35. [In Russian]
10. Anisimova IN. Genome analysis in genus *Helianthus* L. *Genetika*. 1984. 20(21). 1925-1933. [In Russian]
11. Anisimova IN, Alpatieva NV, Goryunova SV et al. Structural variability of sunflower gene for methionine-rich albumin SFA8. *Proc Appl Bot Genet Breed*. 2018. 179(4). 91-103. [In Russian]
12. Anisimova IN, Gavriljuk IP. Heterogeneity and polymorphism of 11S globulin in sunflower seeds. *Genetika*. 1989. 25(7). 1215-1233. [In Russian]
13. Anisimova IN, Gavriljuk IP, Konarev VG. Identification of sunflower lines and varieties by helianthinin electrophoresis. *Plant Varieties and Seeds*. 1991. (4). 133-141.
14. Anisimova IN, Georgieva-Todorova J, Vassileva R. Variability of the major seed globulin in the genus *Helianthus*. *Helia*. 1993. 16(18). 49-58.
15. Anisimova IN, Fido RJ, Tatham AS et al. Genotypic variation and polymorphism of 2S albumins of sunflower. *Euphytica*. 1995. 83. 15-23. DOI: 10.1007/BF01677856
16. Anisimova IN, Konarev AV, Gavrilova VA et al. Polymorphism and inheritance of methionine-rich 2S albumins in sunflower. *Euphytica*. 2003. 129. 99-107. DOI: 10.1023/A:1021562712945
17. Anisimova IN, Gavrilova VA, Loskutov AV et al. Polymorphism and inheritance of seed storage protein in sunflower. *Russ J Genet*. 2004. 40(9). 995-1002. DOI: 10.1023/B:RUGE.0000041378.51180.0b
18. Badouin H, Gouzy J, Grassa C et al. The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution. *Nature*. 2017. 546. 148-152. doi: 10.1038/nature22380
19. Banjac VV, Čolović RR, Vukmirović DM et al. Protein enrichment of sunflower meal by air classification. *Food Feed Res*. 2013. 40(2). 77-83.
20. Baudet J, Mosse J. Fractionation of sunflower seed proteins. *J Am Oil Chem Soc*. 1977. 54, A82-A86. DOI: 10.1007/BF02912378
21. Baute GJ, Kane NC, Grassa CJ et al. Genome scans reveal candidate domestication and improvement genes in cultivated sunflower, as well as post-domestication introgression with wild relatives. *New Phytol*. 2015. 206(2). 830-838. DOI: 10.1111/nph.13255
22. Berwanger E, Nunes RV, Pozza PC et al. Nutritional and energy values of sunflower cake for broilers. *Semina: Ciênc Agrár*. 2014. 35. 3429-3438. DOI: 10.5433/1679-0359.2014v35n6p3429
23. Blackman BK, Scascitelli M, Kane NC et al. Sunflower domestication alleles support single domestication center in eastern North America. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. 108(34). 14360-14365. DOI: 10.1073/pnas.1104853108
24. Burnett GR, Rigby NM, Mills EN et al. Characterization of the emulsification properties of 2S albumins from sunflower seed. *J Colloid Interface Sci*. 2002. 247(1). 177-185. DOI: 10.1006/jcis.2001.8093
25. Chapman MA, Mandel JR, Burke JM. Sequence validation of candidates for selectively important genes in sunflower. *PLoS ONE*. 2013. 8(8). e71941. DOI: 10.1371/journal.pone.0071941
26. Chmeleva ZV, Zaharova NS, Anashchenko AV. Characteristics of the sunflower collection by protein, essential amino acid and oil content in the nucleus. *Proc Appl Bot Genet Breed*. 1981. 70(2). 120-128. [In Russian]
27. D'yakov AB. Oil content of sunflower seeds. Sunflower. Ed. V.S. Pustovoit. M. Kolos. 1975. 103-118. [In Russian]
28. D'yakov AB. Features of the environmental covariance of sunflower productivity with oil content and protein content of seeds. *Scientific and Technical Bulletin of the All-Union Scientific Research Institute of Oilseeds*. 1984. (86). 29-33. [In Russian]
29. Dalgarrondo M, Raymond J, Azanza JL. Sunflower seed proteins: characterization and subunit composition of the globulin fraction. *J Exp Botany*. 1984. 35(160). 1618-1628.
30. Dauguet S, Labalette F, Fine F et al. Genetic impact on protein content and hullability of sunflower seeds, and on the quality of sunflower meal. *OCL*. 2016. 23(2). DOI: 10.1051/ocl/2016003
31. da Silva Oliveira V, Barbosa AM, de Andrade EA et al. Sunflower cake from the biodiesel Industry in the diet improves the performance and carcass traits of Nellore young bulls. *Animals*. 2022. 12. 3243. DOI: 10.3390/ani12233243
32. de Oliveira Filho JG, Egea MB. Sunflower seed byproduct and its fractions for food application: An attempt to improve the sustainability of the oil process. *J Food Sci*. 2021. 86. 1497-1510. DOI: 10.1111/1750-3841.15719
33. de Morais Oliveira VR, de Arruda AMV, Silva LNS et al. Sunflower meal as a nutritional and economically viable substitute for soybean meal in diets for free-range laying hens. *Anim Feed Sci Technol*. 2016. 220. 103-108. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2016.07.015
34. Domoroshchenkova ML, Demyanenko TF, Krylova IV et al. The protein potential of sunflower seeds. Studies of the processes of obtaining food proteins from sunflower meal. *Bulletin of VNIIZH*. 2020. (1-2). 24-29. DOI: 10.25812/VNIIG.2020.90.45.002 [In Russian]
35. Ebrahimi A, Maury P, Berger M et al. QTL mapping of protein content and seed characteristics under water-stress conditions in sunflower. *Genome*. 2009. 52(5). 419-430. DOI: 10.1139/g09-020.

36. Eggi EE, Aleksandrova TG, Konarev AIV. Identification of vetch species of the genus *Vicia* L. by the composition of the 11S globulin basic polypeptides of seeds using the example of the *V. narbonensis* complex and *V. pannonica* Crantz). *Plant Biotechnology and Breeding*. 2025. 8(1). 33-45. DOI: 10.30901/2658-6266-2025-1-01. [In Russian]
37. Elliott AG, Delay C, Liu H et al. Evolutionary origins of a bioactive peptide buried within preproalbumin. *Plant Cell*. 2014. 26(3). 981-995. DOI:10.1105/tpc.114.123620
38. Fick GN, Miller JF. Sunflower Breeding. In: A.A.Schneiter (ed.). Sunflower technology and production. Soil Science Society of America. 1997. 395-440.
39. Franke B, Colgrave ML, Mylne JS et al. Mature forms of the major seed storage albumins in sunflower: A mass spectrometric approach. *J Proteom*. 2016. 147. 177-186. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.05.004
40. Gaponova LV, Gavrilova VA, Polezhaeva TA et al. Sunflower and its use in waste-free processing technology for the production of therapeutic preventive and baby nutrition. *Vestnik VGUIT*. 2021. 83(4). 181-189. DOI: 10.20914/2310-1202-2021-4-181-189). [In Russian]
41. Gavrilova VA, Anisimova NI. Genealogy of the sunflower lines created on the basis of Russian varieties. *Helia*. 2017. 40(67). 133-146. DOI: 10.1515/helia-2017-0025
42. Gavrilova VA, Anisimova IN. Genetics of cultivated plants. Sunflower. St. Petersburg: VIR, 2003. 186 p. [In Russian]
43. Giarola S, Mittal S, Vielle M et al. Challenges in the harmonisation of global integrated assessment models: A comprehensive methodology to reduce model response heterogeneity. *Sci Total Environ*. 2021. 783. 146861. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146861
44. González-Pérez S. Sunflower Proteins. In: Sunflower proteins. Sunflower: Chemistry, production, processing, and utilization. E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.Salas
45. González-Pérez S, Vereijken JM. Sunflower proteins: overview of their physicochemical, structural and functional properties. *J Sci Food Agric*. 2007. 87. 2172-2191. DOI: 10.1002/jsfa.2971
46. González-Pérez S. Sunflower Proteins. In: Sunflower proteins. Sunflower: Chemistry, production, processing, and utilization. E.Martínez-Force, N.T.Dunford, J.Salas. AOCS Press. 2015. 331-393. DOI: 10.1016/B978-1-893997-94-3.50018-0
47. Gubareva NK, Gavriljuk IP, Konarev AV. Identification of crop varieties by the electrophoretic spectra of reserve proteins. *Agrarnaya Rossiya = Agrarian Russia*. 2015. (11). 21-27. [In Russian]
48. Guéguen J, Popineau Y, Anisimova IN et al. Functionality of the 2S albumin seed storage proteins from sunflower (*Helianthus annuus* L.). *J Agric Food Chem*. 1996. 44. 1184-1189. DOI: 10.1021/jf950683f
49. Haddadi HP, Samadi BY, Langlade N et al. Genetic control of protein, oil and fatty acids content under partial drought stress and late sowing conditions in sunflower (*Helianthus annuus*). *Afr J Biotechnol*. 2010. 9(40). 6768-6782. DOI: 10.5897/AJB10.376
50. Hadidi M, Aghababaei F, McClements DJ. Sunflower meal/cake as a sustainable protein source for global food demand: Towards a zero-hunger world. *Food Hydrocoll*. 2024. 147. 109329. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2023.109329
51. Hu J, Seiler G, Kole Ch. Genetics, genomics and breeding of sunflower. New York. USA. 2010. 335 p.
52. Ibrar D, Khan MA, Mahmood T et al. Determination of heterotic groups among sunflower accessions through morphological traits and total seed storage proteins. *Int J Agric Biol*. 2018. 20. 2025-2031. DOI: 10.17957/IJAB/15.0726
53. Islam E, Ali Y, Imran A et al. Vegetable proteins as encapsulating agents: Recent updates and future perspectives. *Food Sci Nutr*. 2023. 11(4). 1705-1717. DOI: 10.1002/fsn3.3234
54. Ivanova P, Chalova V, Koleva L et al. Amino acid composition and solubility of proteins isolated from sunflower meal produced in Bulgaria. *Int Food Res. J*. 2013. 20(6). 2995-3000.
55. Jayasen AS, Franke B, Rosengren J et al. A tripartite approach identifies the major sunflower seed albumins. *Theor Appl Genet*. 2016. 129(3). 613-629. DOI: 10.1007/s00122-015-2653-3
56. Joubert FJ. Sunflower seed proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1955. 16. 520-523. DOI: 10.1016/0006-3002(55)90272-9
57. Konarev A.V. Use of molecular markers in solving problems of plant genetic resources and breeding *Agrarnaya Rossiya = Agrarian Russia*. 2006. (6). 4-22. [In Russian]
58. Konarev VG. Seed proteins as genetic markers. 1983. M.: Kolos. 319 p. [In Russian]
59. Konarev VG, Chmeleva ZV, Zakharova NS et al. Catalog of the VIR world collection. Sunflower samples with characteristics of protein content in the core, methionine and lysine in protein and oil content of seeds. L. VIR, 1980. Issue 286. 80 p. [In Russian]
60. Konarev VG, Gavriljuk IP, Gubareva NK et al. Molecular biological aspects of applied botany, genetics and plant breeding. Ed. V.G.Konarev. Series Theoretical basis of breeding. V.1. St.-Petersburg, VIR. 1996b. 228 p. [In Russian]
61. Konarev VG, Gavriljuk IP, Gubareva NK et al. Identification of varieties and registration of the gene pool of cultivated plants based on seed proteins. Konarev V.G. (Ed.). St. Petersburg: VIR; 2000. 186 p. [In Russian]

62. Konarev V.G., Sidorova V.V., Konarev A.V. Molecular biological studies of the gene pool of cultivated plants in VIR (1967-2007). 2nd ed. St. Petersburg: VIR, 2007. 134 p.
63. Kortt AA, Caldwell JB. Sunflower 11S globulin, susceptibility to proteolytic cleavage of the subunits of native helianthinin during isolation: HPLC fractionation of the subunits. *Phytochem.* 1990. 29. 1389-1396. DOI: 10.1016/0031-9422(90)80087-W
64. Kortt AA, Caldwell JB. Low molecular weight albumins from sunflower seed: identification of a methionine-rich albumin. *Phytochem.* 1990. 29(9). 2805-2810. DOI: 10.1016/0031-9422(90)87080-E
65. Kortt AA, Caldwell JB, Lilley GG et al. Amino acid and cDNA sequences of a methionine-rich 2S protein from sunflower seed (*Helianthus annuus* L.). *Eur J Biochem.* 1991. 95. 329-334. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb15710.x
66. Kutateladze T, Karchkhadze K, Bitskinashvili K et al. Novel PCR-based technology for the detection of sunflower in edible and used cooking oils. *Foods.* 2024. 13(23). 3760. DOI: 10.3390/foods13233760
67. Laaraj S, Hussain A, Shahid E et al. Nutritional, pharmaceutical, and health benefits of sunflower seeds (*Helianthus annuus* L.): A comprehensive review of food applications. *Food Humanit.* 2025. 6. 100641. DOI: 10.1016/j.foohum.2025.100641
68. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970. 227(5259). 680-685. DOI: 10.1038/227680a0
69. Li Z, Xiang F, Huang X et al. Properties and characterization of sunflower seeds from different varieties of edible and oil sunflower seeds. *Foods.* 2024. 13. 1188. DOI: 10.3390/foods13081188
70. Mazkirat SH, Babisekova D, Didorenko S et al. Use of codominant protein and DNA markers in identification of F1 hybrid progenies in soybean. *Experimental Biology.* 2023. 95(2). 84-94. DOI: 10.26577/eb.2023.v95.i2.08 [In Russian]
71. Megías C, Pedroche J, Yust MDM et al. Stability of sunflower protein hydrolysates in simulated gastric and intestinal fluids and Caco-2 cell extracts. *LWT - Food Sci Technol.* 2009. 42(9). 1496-1500. doi: 10.1016/j.lwt.2009.04.008
72. Meng W, Zeng L, Yang X et al. Transcriptome analysis reveals key genes involved in fatty acid and triacylglycerol accumulation in developing sunflower seeds. *Genes.* 2025. 16(4). 393. DOI: 10.3390/genes16040393
73. Morejón Caraballo S, Fischer SV, Masztalerz K et al. Low moisture texturised protein from sunflower press cake. *Int J Food Sci Technol.* 2024. 59. 8236-8247. DOI: 10.1111/ijfs.17513
74. Musingo MN, Basha SM, Sanders TH et al. Effect of drought and temperature stress on peanut (*Arachis hypogaea* L.) seed composition. *J Plant Physiol.* 1989. 134(6). 170-175. DOI: 10.1016/S0176-1617(89)80032-X
75. Murru M, Calvo CL. Sunflower protein enrichment. Methods and potential applications. *OCL.* 2020. 27. 17. DOI: 10.1051/ocl/2020007
76. Mylne JS, Colgrave ML, Daly NL et al. Albumins and their processing machinery are hijacked for cyclic peptides in sunflower. *Nat Chem Biol.* 2011. 7. 257-259. DOI: 10.1038/nchembio.542
77. Nagalakshmi D, Dhanalakshmi K, Himabindu D. Replacement of groundnut cake with sunflower and karanj seed cakes on performance, nutrient utilisation, immune response and carcass characteristics in Nellore lambs. *Small Rum Res.* 2011. 97. 12-20. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2011.03.001
78. Nenova N, Drumeva M. Investigation on protein content and amino acid composition in the kernels of some sunflower lines. *Helia.* 2012. 35(56). 41-46. DOI: 10.2298/HEL1256041N
79. Nesterenko A, Alric I, Violleau F et al. A new way of valorizing biomaterials: the use of sunflower protein for 1 a-tocopherol microencapsulation. *Food Res Int.* 2013. 53(1). 115-124. DOI: 10.1016/j.foodres.2013.04.020
80. Nikolić Z, Vujaković M, Jevtić A. Genetic purity of sunflower hybrids determined on the basis of isozymes and seed storage proteins. *Helia.* 2008. 31(48). 47-54. DOI: 10.2298/HEL0848047N
81. Niu R, Gao S, He J et al. From oil crops to nutraceutical powerhouse: multifaceted bioactives and disease-modulating mechanisms of sunflower (*Helianthus annuus* L.) seeds and sprouts. *Food Nutrition.* 2025. 1(1). 100016. DOI: 10.1016/j.fnutr.2025.100016
82. Perchuk IN, Konarev AV, Loskutov IG et al. Protein markers, morphological and breeding-oriented characters in duplicate accession identification in the VIR (Russia) and Nordgen (Sweden) cultivated oat collections. *Proc App. Bot. Genet. Breed.* 2016. 177(3). 82-93. DOI: 10.30901/2227-8834-2016-3-82-93 [In Russian]
83. Petraru A, Ursachi F, Amariei S. Nutritional characteristics assessment of sunflower seeds, oil and cake. Perspective of using sunflower oilcakes as a functional ingredient. *Plants.* 2021. 10(11). 2487. DOI: 10.3390/plants10112487
84. Pomorova YuYu, Beskorovajnyj DV, Pyatovskij VV et al. Amino-acid composition of seeds of confectionery sunflower varieties bred at the V.S. Pustovoit All-Russian Research Institute of Oil Crops *Oil Crops.* 2020. 3(183). 12-17. DOI: 10.25230/2412-608X-2020-4-184-12-17). [In Russian]

85. Prakash V, Rao MS. Physicochemical properties of oilseed proteins/ *CRC Crit Rev Biochem*. 1986. 20(3). 265-363. DOI: 10.3109/10409238609083736
86. Qi Z, Jin J, Chen H et al. Ultrasound-assisted phosphorylation-modified sunflower meal protein: characterization and evaluation as a polyphenol delivery system. *J Food Eng*. 2026. 407. 112832. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2025.112832
87. Quiroga I, Regente M, Pagnussat L et al. Phosphorylated 11S globulins in sunflower seeds. *Seed Sci Res*. 2013. 23(3). 199-204. DOI: 10.1017/S0960258513000160
88. Rahma EH, Rao MSN. Isolation and characterization of the major protein fraction of sunflower seeds. *J Agric Food Chem*. 1981. 29(3). 518-521. DOI: 10.1021/jf00105a021
89. Raymond J, Mimouni B, Azanza JL. Variability in the 11S globulin fraction of seed storage proteins of *Helianthus* (Asteraceae). *Pl Syst.Evol*. 1994. 193. 69-79. DOI: 10.1007/BF00983541
90. Raymond J, Inquello V, Azanza JL. The seed proteins of sunflower: comparative studies of cultivars. *Phytochem*. 1991. 30(9). 2849-2856. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)98211-6
91. Saakyan AT, Borodin SG. Organoleptic analysis as an instrument of confectionary sunflower product quality increase in process of selection and initial seed growing. Krasnodar: KubGAU, 2019. №152(152) 297-305. Rezhim dostupa: htms.kubsau.ru/2019/08/25.pdf. [In Russian]
92. Schwenke KD, Pahtz W, Linow KJ et al. On seed proteins. Part II. Purification, chemical composition and some properties of the 11S globulin (helianthinin) in sunflower seed. *Nahrung*. 1979. 23(3). 241-254.
93. Semenova EV, Vasipov VV, Anisimova IN. Identification of duplicate accessions in the pea (*Pisum sativum* L.) collection at VIR. *Proc Appl Bot Genet Breed*. 2022. 183(1). 147-156. DOI: 10.30901/2227-8834-2022-1-147-156 [n Russian]
94. Serre M, Feingold S, Salaberry T et al. The genetic map position of the locus encoding the 2S albumin seed storage proteins in cultivated sunflower (*Helianthus annuus* L.). *Euphytica*. 2001. 121(3). 273-278.
95. Shabani A, Fazilati M. Comparison of Sunflower (*Helianthus annuus* L.) hybrids by using isozymes and seed storage protein. *Biotechnol*. 2014. 13. 112-115. DOI: 10.3923/biotech.2014.112.115
96. Sidorova VV, Konarev AV, Kerv YuA. Zein patterns as effective markers of valuable agronomic traits in maize. *Proc Appl Bot Genet Breed*. 2023. 184(2). 160-175. DOI: 10.30901/2227-8834-2023-2-160-175). [In Russian]
97. Skoric D, Seiler GJ, Liu Zh et al. Sunflower genetics and breeding: international monography. Novi Sad: Serbian Academy of Sciences and Arts, Branch (Novi Sad: Graphics), 2012. 520 p.
98. Smith BD. The domestication of *Helianthus annuus* L. (sunflower). *Veg Hist Archaeobot*. 2014. 23. 57-74. DOI: 10.1007/s00334-013-0393-3
99. Sossey-Alaoui K, Serieys H, Tersac M et al. Evidence for several genomes in *Helianthus*. *Theor Appl Genet*. 1998. 97. 422-430.
100. Specht JE, Chase K, Macrander M et al. Soybean response to water: a QTL analysis of drought tolerance. *Crop Sci*. 2001. 41. 493-509. DOI: 10.2135/cropsci2001.412493x
101. Thoitys PJE, Napier JA, Millichip M et al. Characterization of a sunflower seed albumin which associates with oil bodies. *Plant Sci*. 1996. 118. 119-125.
102. Vonder Haar RA, Allen RD, Cohen EA et al. Organization of the sunflower 11S storage protein gene family. *Gene*. 1988. 74(2). 433-443. DOI: 10.1016/0378-1119(88)90176-x
103. Wales N, Akman M, Watson RHB et al. Ancient DNA reveals the timing and persistence of organellar genetic bottlenecks over 3,000 years of sunflower domestication and improvement. *Evol Appl*. 2019. 12. 38-53. DOI: 10.1111/eva.12594
104. Wang S, Wang A, Chen R et al. Haplotype-resolved chromosome-level genome of hexaploid Jerusalem artichoke provides insights into its origin, evolution, and inulin metabolism. *Plant Commun*. 2024. 5(3). 100767. DOI: 10.1016/j.xplc.2023.100767
105. Zhang M, Wang Q, Cai S et al. Composition, functional properties, health benefits and applications of oilseed proteins: A systematic review. *Food Res Int*. 2023. 171. 113061. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.113061
106. Zheng J, Wen D, Zhao H et al. Acetic acid urea-polyacrylamide gel electrophoresis: a rapid method for testing the genetic purity of sunflower seeds. *QASCF*. 2017. 9(1). 41-46. DOI: 10.3920/QAS2015.0593



***Lactuca sativa* L.: выращивание, фитохимический состав, применение, селекция и генетическая трансформация**

Е.Б. Николаева, З.А. Бережнева*, А.А. Березин

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 71, *E-mail: [berezneva-z@yandex.ru](mailto:berezhneva-z@yandex.ru)

Резюме

Латук посевной или салат-латук (*Lactuca sativa* L.) – это холодостойкое листовое овощное растение, принадлежащее к трибе Cichoreae семейства Asteraceae. Данный обзор посвящен рассмотрению биологии, условий выращивания, состава фитонутриентов, применения, селекции, исследований в области генетики и генетической трансформации салата-латука. Считается, что данная овощная культура была одомашнена на территории Плодородного Полумесяца и наиболее вероятным его предком является *Lactuca serriola* L. – латук компасный. Мировое производство салата-латука составляет около 28 миллионов тонн, причем в Азии производится 50% мирового объема, за ней следуют Северная Америка с 27% и Европа с 21%. Латук посевной выращивается в полевых условиях или теплицах традиционными методами или с применением технологий органического земледелия. Набирают популярность различные гидропонные технологии, в том числе с использованием искусственного освещения светодиодными лампами широкого спектра. Салат-латук – важный компонент здорового питания, так как является источником клетчатки, фенольных соединений, каротиноидов, хлорофилла, фолиевой кислоты, витаминов С, Е, К, бета-каротина, а также ряда минералов. Латук посевной также рассматривается как один из альтернативных источников натурального каучука, так как продуцирует высокополимерный полиизопрен. Проводятся полногеномные исследования салата-латука, в результате которых идентифицировано множество SSR и SNP маркеров, которые можно использовать в маркерной селекции. *L. sativa* довольно легко трансформируется и характеризуется высокими регенерационными способностями, что способствовало созданию ряда трансгенных и транспластомных растений латука посевного. Таким образом, салат-латук – это важный компонент функционального питания, источник ценных фитонутриентов для поддержания здоровья и приготовления биологически активных добавок, а также перспективный источник высококачественного натурального каучука.

Ключевые слова: латук посевной, салат-латук, гидропоника, domestикация, натуральный каучук, селекция, ДНК-маркеры, трансгенные растения, транспластомные растения

Цитирование: Николаева Е.Б., Бережнева З.А., Березин А.А. *Lactuca sativa* L.: выращивание, фитохимический состав, применение, селекция и генетическая трансформация. *Biomics*. 2025. Т.17(4). С. 65-95. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-5

© Авторы, 2026, Е.Б. Николаева, З.А. Бережнева, А.А. Березин

***Lactuca sativa* L.: cultivation, phytochemical composition, application, breeding, and genetic research**

E.B. Nikolaeva, Z.A. Berezhneva*, A.A. Berezin

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, 450054, Ufa, Prospect Oktyabrya, 71, *E-mail: berezhneva-z@yandex.ru

Resume

Lettuce (*Lactuca sativa* L.) is a cold-hardy leafy vegetable belonging to the Cichoreae tribe of the Asteraceae family. This review examines the biology, growing conditions, phytonutrient composition, uses, breeding, genetic research, and genetic transformation of lettuce. This vegetable crop is believed to have been domesticated in the Fertile Crescent, and its most likely ancestor is *Lactuca serriola* L. (prickly lettuce). Global lettuce production is approximately 28 million tons, with Asia accounting for 50% of the global total, followed by North America with 27% and Europe with 21%. Lettuce is grown in the field or in greenhouses using traditional or organic farming methods. Various hydroponic technologies are gaining popularity, including those using broad-spectrum LED artificial lighting. Lettuce is an important component of a healthy diet, as it is a source of fiber, phenolic compounds, carotenoids, chlorophyll, folate, vitamins C, E, K, beta-carotene, and several minerals. Lettuce is also considered an alternative source of natural rubber, as it produces high-polymer polyisoprene. Genome-wide studies of lettuce are underway, which have identified numerous SSR and SNP markers that can be used in marker-assisted selection. *L. sativa* is quite easily transformed and has high regenerative capacity, which has facilitated the creation of a number of transgenic and transplastomic lettuce plants. Thus, lettuce is an important component of functional foods, a source of valuable phytonutrients for maintaining health and preparing dietary supplements, and a promising source of high-quality natural rubber.

Keywords: lettuce, hydroponics, domestication, natural rubber, selection, DNA markers, transgenic plants, transplastomic plants

Citation: Nikolaeva E.B., Berezhneva Z.A., Berezin A.A. *Lactuca sativa* L.: cultivation, phytochemical composition, application, breeding, and genetic research. *Biomics*. 2025. Т.17(4). P. 65-95. DOI: DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-5 (In Russian)

© The Authors, 2026, E.B. Nikolaeva, Z.A. Berezhneva, A.A. Berezin

Введение

Латук посевной, салат-латук или просто салат (*Lactuca sativa* L.) – это холодостойкое листовое овощное растение, принадлежащее к трибе Cichoreae семейства Asteraceae [Funk et al., 2005]. Эта культура включает семь основных групп сортов, различающихся по фенотипу, называемых морфотипами [Doležalová et al., 2002]. Точное место доместикации салата-латука неизвестно, однако произошёл он, вероятнее всего, от латука компасного (*Lactuca serriola* L.), в диком виде растущего в Западной и Южной Европе, Закавказье, Передней Азии, Северной Африке, в Сибири (до Алтая), Средней Азии [Горкин (Gorkin), 2006]. Первоначально салат выращивали древние египтяне, прежде всего для получения масла, однако со временем он стал важной продовольственной культурой, выращиваемой из-за его сочных листьев.

Род *Lactuca* включает более 100 видов, большинство из которых произрастает в Азии (51 вид) и Африке (43 вида), некоторые растут в Европе [Lebeda et al., 2004]. В Северной Америке было описано до 12 видов, которые широко распространены от Канады до Флориды и Мексики [Lebeda et al., 2007]. В большинстве случаев эти виды являются двулетними [Lebeda et al., 2004a]. Виды *Lactuca*, произрастающие в Северной Америке, вероятно, появились относительно недавно, в плиоцене [Lebeda et al., 2019]. Шесть из них, *L. biennis* (Moench), *L. canadensis* L., *L. floridana* (L.) Gaertn., *L. graminifolia* Michx., *L. hirsuta* Muhl. ex Nutt. и *L. ludoviciana* (Nutt.) Riddell, являются аллотетраплоидами ($x = 17$) [Lebeda et al., 2019]. Кроме того, в Северной Америке встречаются три сорных вида из Старого Света (*L. saligna* L., *L. serriola* и *L. virosa* L.) [Lebeda et al., 2019], а также культивируемый *L. sativa* [Lebeda et al.,

2007]. Все эти виды были завезены в Новый Свет европейскими поселенцами, при этом *L. sativa*, возможно, был завезен ещё во время второго путешествия Х. Колумба в 1494 году [Lebeda et al., 2019].

По всему миру культивируется только один вид – *L. sativa* [Grulich et al., 2004], который характеризуется очень высоким генетическим разнообразием. Салат-латук содержит большое количество масла (35%) и витамина Е и их содержание является предметом различных исследований. Также проводится изучение устойчивости к абиотическим факторам среды, прежде всего к засухе, засолению и гипотермии. Среди важнейших биотических факторов можно выделить вирус мозаики латука, ложную мучнистую росу, *Sclerotinia* spp., *Microdochium panattonianum*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium* spp., *Botrytis cinerea*, мучнистую росу латука, *Septoria* spp. Наиболее известными вредителями салата-латука являются тли *Myzus persicae* и *Nasonovia ribisnigri* [George et al., 1999].

В данном обзоре рассмотрены биология, условия выращивания, генетические исследования, пищевое применение, питательный и фитохимический состав, а также альтернативное применение латука посевного.

Доместикация салата-латука

Точное географическое происхождение салата-латука неизвестно, и он может происходить из разных регионов. До сих пор точно не ясно, какие именно виды были вовлечены в эволюцию, которая привела к появлению сегодняшнего салата-латука. Однако несомненно, что одним из, а может и единственным прямым предком является *L. serriola* [de Vries et al., 1997]. Действительно *L. sativa* и *L. serriola* свободно скрещиваются друг с другом, и хромосомы этих двух видов морфологически очень похожи [Feráková et al., 1977]. Некоторые считают эти два таксона подвидами одного и того же вида. Скорее всего, изменения в *L. serriola*, вызванные мутациями, привели к появлению благоприятных признаков, которые понравились людям, особенно формы без шипов на стеблях и листьях и с крупными семенами. Затем их стали отбирать для размножения, что со временем привело к соответствию потребностям человека. Эти ранние формы могли быть пригодны для использования в животноводстве или для получения масла из семян для домашнего потребления. Несколько таких примитивных форм салата-латука до сих пор существуют и используются в этих целях в Египте [Harlan et al., 1986]. Большинство из них быстро растут и развиваются, имеют нераскрывающуюся обёртку, предотвращающую осыпание семян, имеют

крупные семена и высокое содержание масла в них - 35% [Boukema et al., 1990]. Причем один из этих сортов, известный как USDA Plant Introduction (PI) 251245 из Египта, до сих пор используется для производства масла из семян. Данный сорт имеет ряд примитивных черт, к примеру, очень быстро дает стрелку и переходит к цветению, а также представляет ценность для селекции салата, так как имеет ряд положительных особенностей, к примеру, обладает устойчивостью к вирусу мозаики салата [Mikel, 2007].

Будучи одним из первых одомашненных овощей, латук относится к основной группе древних культур [Zhang et al., 2017]. Есть предположения, что латук имеет полифилетическое происхождение, но отобран из генофонда *L. serriola* [Lebeda et al., 2007]. Согласно последним исследованиям, центр разнообразия этих родственных видов *Lactuca* находится в Юго-Западной Азии (восток Турции, Армения и северо-запад Ирана) [An et al., 2022], и происхождение салата-латука, вероятнее всего, также связано с этим регионом, особенно с долиной Евфрата и Тигра [Zohary et al., 1991]. Одомашнивание диких видов латука привело к исчезновению колочек на листьях и стеблях, уменьшению количества латекса и горечи в тканях, уменьшению количества отростков, замедлению стрелкования, за исключением кочанного латука посевного, и увеличению размера семян. Отбор человеком и последующие селекционные работы также привели к изменениям в размере, форме, цвете, текстуре и вкусе листьев и растений, характере формирования кочана, устойчивости к болезням и насекомым, урожайности и адаптации к различным географическим регионам и условиям.

Способы выращивания салата-латука

Проводятся различные исследования по особенностям выращивания салата-латука и как это влияет на урожайность. К примеру, в производственной теплице ООО «Пригородный» (г. Сыктывкар) исследовали накопление биомассы и качество урожая листового салата сорта Афицион, культивируемого в зимнем обороте под светодиодными светильниками. Урожайность надземной биомассы составила 2.4 кг/м² при плотности потока ФАР около 90 мкмоль квантов/м² с (20 Вт/м²). КПД ФАР составил 3%, что близко полученным ранее данным на натриевых лампах высокого давления. Было показано, что для повышения продуктивности можно увеличить продолжительность освещения в декабре до 22-24 ч, в январе до 20-22 ч [Далькэ и др. (Dalke et al.), 2017]. Также ведутся работы по разработке технологий гидропонного выращивания

салата-латука [Назарова и др. (Nazarova et al.), 2019]. Авторы этой разработки исследовали зависимость между управляемыми параметрами микроклимата теплицы и урожайностью, периодом созревания салата-латука, при постоянном спектральном составе света. В более раннем исследовании [Колпаков, Решетникова (Kolpakov, Reshetnikova), 2012] был проведен сравнительный анализ продуктивности и хозяйственно ценных признаков сортообразцов салата-латука при разных сроках выращивания на гидропонике. Авторы выявили, что скорость нарастания листьев салата в весенне-летний период была существенно выше по сравнению с зимними сроками выращивания вследствие лучших условий для растений, в первую очередь освещенности и температуры. Также в статье приводятся рекомендации по выбору сортов салата для выращивания в зимний и весенне-летний периоды. В условиях открытого грунта в Московской области было показано, что при выращивании в весенне-летний период создаются наиболее благоприятные условия для развития и формирования урожая салата кочанного. А вот уже для летнего срока выращивания необходимо подбирать сорта устойчивые к болезням и высоким температурам [Воробьев и др. (Vorobyov et al.), 2023].

На базе предприятия ЗАО Агрохолдинг "Московский" были проведены исследования влияния различных органических препаратов на рост и развитие салата [Дыйканова, Ожерелков (Dyikanova, Ozherelkov), 2023]. В работе были испытаны препараты Nagro, Стормах, Золото полей в разных концентрациях. Наиболее эффективным для повышения продуктивности салата оказалось применение препаратов Nagro в концентрации 10 мл/10 л воды, Стормах в концентрации 10 мл/10 л воды и "Золото полей" в концентрации 30 мл/10 л воды.

В рамках международного сотрудничества были проведены исследования для оценки урожайности салата-латука разных сортов. Работы проводились на ферме Дамасского университета в течение первого сезона 2020–2021 годов и второго сезона (экспериментальное повторение) 2021–2022 годов. Целью эксперимента было изучение показателей роста, урожайности и качества двух сортов салата-латука: Ромэн и Крипсхед - при использовании различных гидропонных методов: метода питательной плёнки (NFT), капельной системы (DST), метода глубоководной культуры (DWC) и трёх различных концентраций питательного раствора (100%, 50%, 25%). Результаты дисперсионного анализа, согласно химическим анализам, показали, что у сорта Ромэн самый высокий процентный показатель индекса оценки каротиноидных

пигментов в листьях по сравнению с сортом Крипсхед. Кроме того, у сорта Ромэн был зафиксирован самый высокий процентный показатель общего содержания растворимых сухих веществ (TSS%) в листьях по сравнению с сортом Крипсхед. Между тем результаты дисперсионного анализа, согласно физическим тестам, показали, что у сорта Крипсхед процентное соотношение количества листьев было более высоким по сравнению с сортом Ромэн, в то время как у сорта Ромэн был более высокий показатель общей длины листьев и стебля [Idelbe et al., 2023].

В следующей работе были изучены выбросы углекислого газа (CO_2) с контролируемых производственных объектов, где выращивался салат-латук [Shiina et al., 2011]. Ещё одно исследование посвящено основным экологическим проблемам выращивания салата-латука в Испании при различных системах производства, а именно в неотапливаемых теплицах, с использованием пластиковой мульчи в сочетании с агроволокном на открытых полях и при различных уровнях внесения азота [Romero-Gamez et al., 2013]. Было оценено местное коммерческое производство салата-латука в пригородной зоне развитого города с децентрализованным производством и выявлены компромиссы между рядом экологических показателей, актуальных для региона (потенциал глобального потепления (ППП), землепользование, водопользование и эвтрофикация). Команда исследователей изучала три фермерских хозяйства, гидропонное выращивание на открытом воздухе и высокотехнологичное выращивание в теплице [Rothwell et al., 2015]. По всем анализируемым параметрам наилучшие показатели были характерны для пригородных фермерских хозяйств.

В другой работе изучались агрономические показатели и экологическая устойчивость органической и традиционной агроэкосистем для выращивания салата-латука в Центральной Италии. Были исследованы урожайность и качество продукции, адаптивность сортов к условиям органического земледелия, качество почвы и потенциальный риск вымывания азота из почвы. Было замечено, что урожайность салата-латука, выращенного органическим способом, ниже, чем при традиционном выращивании, из-за дефицита доступных питательных веществ и недостаточной борьбы с сорняками [Campanelli et al., 2012]. Актуально изучение как традиционных, так и органических систем выращивания салата-латука путём оценки их воздействия на окружающую среду. Для этого в качестве примеров были использованы традиционное и органическое выращивание салата-латука в открытом грунте в

условиях Греции. Данные по всем этапам выращивания салата-латука были собраны путём опроса фермера, владеющего сертифицированной органической фермой, и фермера, выращивающего овощи традиционным способом, а экологическая эффективность каждой системы выращивания была изучена с помощью методологии оценки жизненного цикла (LCA) [Foteinis et al., 2016]. Также была исследована экологическая устойчивость традиционной системы выращивания салата-латука на севере Греции. Собраны данные обо всех этапах (таких как орошение, использование техники и внесение удобрений) выращивания салата-латука, и их устойчивость определена с помощью оценки жизненного цикла (LCA). Были использованы две разные функциональные единицы: гектар посевной площади и тонна выращенного латука посевного. Воздействие на окружающую среду на промежуточном и конечном этапах, а также выбросы CO₂ были оценены с помощью программного обеспечения SimaPro 8 LCA. Было установлено, что воздействие на окружающую среду и выбросы CO₂ при выращивании органического латука были на 11% и 15% соответственно ниже, чем при выращивании обычного салата-латука, если оценивать устойчивость по площади (га) посевов. Напротив, традиционное выращивание салата-латука показало лучшие экологические результаты, чем органическое, на 51% и 53% по выбросам CO₂ и общего воздействия на окружающую среду соответственно, если в качестве функциональной единицы расчёта используется количество выращенного салата-латука. Это связано с тем, что органическая система земледелия из-за более низкой урожайности требует значительно больших посевных площадей для получения такого же урожая, как при традиционном земледелии. Кроме того, было установлено, что во всех случаях основной вклад в большинство категорий воздействия вносил этап орошения из-за высоких энергозатрат на перекачку грунтовых вод и зависимости греческой энергосистемы от ископаемого топлива. Кроме того, во всех случаях традиционная система выращивания латука посевного оказывала значительное влияние на эвтрофикацию из-за использования минеральных удобрений, что создавало серьёзную нагрузку на местные пресноводные экосистемы [Foteinis et al., 2016].

Для выращивания салата-латука все чаще применяют гидропонику и необходимо отметить, что данное растение даёт очень хорошие урожаи при таком способе выращивания. Гидропоника может рассматриваться как искусственно созданный способ выращивания растений, при котором используется беспочвенная среда для выращивания и питательный

раствор, оптимизированный для обеспечения необходимых ресурсов для роста и развития растений [Savvas et al., 2003]. Что касается управления гидропоникой, то его можно рассматривать как систему насыщения воды питательными веществами, необходимыми для растений, и подачи её к корням растений по мере необходимости, чтобы можно было получить максимальную урожайность на минимальной площади, используя гораздо меньше воды и труда [Eigenbrod et al., 2015]. Растения, выращенные гидропонным способом, получают сбалансированное питание, благодаря чему они более здоровы, чем растения, выращенные в почве. За последние несколько десятилетий по всему миру, но особенно в США и Китае, исследования в области гидропоники, направленные на повышение урожайности гидропонных культур и устранение их недостатков, значительно расширились. Многообещающими гидропонными методами для выращивания салата-латука, обеспечивающими более высокое содержание питательных веществ и урожайность по сравнению с системой выращивания в защищённом грунте, являются глубоководная культура (DWC) и метод питательной плёнки (NFT).

В исследовании Carotti [2021] анализировалось взаимодействие между плотностью потока фотонов (PPFD), температурой воздуха и температурой в корневой зоне при выращивании салата-латука в условиях неограниченного доступа к воде, питательным веществам и CO₂. Измерили параметры роста при 48 комбинациях PPFD в 200, 400 и 750 мкмоль/м² с (продолжительность светового дня 16 часов) при температуре воздуха в корневой зоне 20, 24, 28 и 32°C. Салат-латук (*L. sativa* cv. *Batavia Othilie*) выращивали в течение четырёх циклов (29 дней после пересадки). Восемь комбинаций с низкой температурой в корневой зоне (20 и 24°C), высокой температурой воздуха (28 и 32°C) и высокой фотосинтетической активной радиацией (400 и 750 мкмоль/м² с) привели к чрезмерному ожогу верхушек и не были включены в дальнейший анализ. Сухая масса увеличивалась с ростом потока фотонов до 750 мкмоль/м² с. Эффективность преобразования фотонов (как в сухой, так и в сырой массе) снижалась с увеличением потока фотонов: 29, 27 и 21 г сырой массы побега и 1.01, 0.87 и 0.76 г сухой массы побега на моль падающего света при 200, 400 и 750 мкмоль/м² с соответственно, в среднем по всем температурным комбинациям, при одновременном уменьшении удельной площади листьев (SLA). Наибольшая эффективность была достигнута при интенсивности света 200 мкмоль/м² с, температуре воздуха 24°C и температуре в корневой зоне 28°C: 44 г сухой массы и 1.23 г сырой массы на моль

падающего света. Влияние температуры воздуха на урожайность свежей продукции было связано со всеми процессами роста листьев. Соотношение площади листьев к площади почвы, распределение массы побегов и содержание воды в листьях демонстрировали ту же тенденцию в зависимости от температуры воздуха с максимумом около 24°C. Влияние температуры почвы было менее выраженным, а оптимальная температура составляла около 28°C почти при всех условиях. При таком сочетании температур товарный размер (вес побегов = 250 г) достигался за 26, 20 и 18 дней при 200, 400 и 750 мкмоль/м² с соответственно, а содержание сухого вещества в побегах составляло 2.6, 3.8 и 4.2% [Carotti et al., 2021].

В гидропонной культуре латука значительно более быстрому росту способствовала технология микропузырьков. Данная технология применяется во многих областях, включая фракционирование пены, обработку пищевых продуктов, очистку загрязнённой воды и морскую культуру устриц. Микропузырьки — это крошечные пузырьки газа в воде со средним диаметром 50 мкм или меньше. Вероятно, это довольно перспективная технология, но для выяснения взаимосвязи между конкретными свойствами микропузырьков и ростом корней растений требуются дальнейшие исследования [Takahashi, 2005].

Целью исследования Alromian [2020] была оценка влияния типов и доз компоста на рост салата-латука. В теплице экспериментальной станции Колледжа сельского хозяйства и ветеринарии в Саудовской Аравии был проведён эксперимент в вегетационных сосудах. В песчаную почву были добавлены три типа компоста (куриные отходы, отходы животноводства и смешанные органические отходы) в четырех дозах (1%, 2%, 4% и 6%). Семена салата-латука были посеяны в питомнике. Через две недели каждый саженец был пересажен в горшок с 15 кг почвы. Растения латука посевного регулярно поливали в течение 60 дней, затем собирали урожай. Результаты показали значительные различия в сухой массе, содержании питательных веществ и концентрациях тяжёлых металлов в зависимости от различных обработок компостом. Оценка влияния различных видов компоста на качество и рост растений салата-латука показала, насколько важно учитывать компостную среду. Это крайне важно не только для получения урожая, но и для защиты здоровья людей и сохранения чистоты окружающей среды. В целом, было показано, что использование органических и минеральных удобрений приводит к существенному улучшению параметров роста латука. Но при определенных обработках с увеличением количества

компоста сухая масса салата-латука снижалась. Более того, при некоторых вариантах обработки с более высокими нормами внесения, рост растений прекращался. Питательный статус тканей салата-латука сильно различается у разных типов компоста. Концентрация тяжёлых металлов и микроэлементов в тканях латука значительно зависела от типа компоста. Концентрация меди (Cu), цинка (Zn), свинца (Pb), кадмия (Cd) и никеля (Ni) в тканях латука варьировала от 7.4 до 9.6, от 81.5 до 104, от 23.3 до 28.2, от 3.7 до 5.8 и от 27 до 30 мг/кг соответственно. Было обнаружено, что концентрация тяжёлых металлов в тканях латука увеличивалась по мере увеличения дозы внесения компоста. При этом содержание Zn, Pb, Cd и Ni в листьях латука было выше нормы и не соответствовало требованиям национальных стандартов [Alromian, 2020].

Было проведено исследование влияния внесения биоугля из рисовых отрубей на рост листьев *L. sativa*, которое оценивалось в ходе эксперимента в вегетационных сосудах в течение трех циклов выращивания. Использованный в работе биоуголь был побочным продуктом установки для газификации рисовых отрубей и содержал 28.7% углерода по массе. Дозы внесения биоугля в почвенную смесь составили 25, 50 и 150 г/кг и использовались с органическими удобрениями (смесь компоста, жидкого компоста и донных отложений) и без них. Этот биоуголь из рисовой шелухи был слабощелочным (pH 7,79), повышал pH почвы и содержал повышенное количество некоторых микроэлементов и обменных катионов (K, Ca и Mg) по сравнению с почвой. Было обнаружено, что обработка биоуглем увеличивает общую биомассу, массу корней, высоту растений и количество листьев во всех циклах выращивания по сравнению с обработкой без биоугля. Наибольшее увеличение биомассы за счёт добавления биоугля (903%) было отмечено в почвах без удобрений, а не в удобренных почвах (483%) [Carter et al., 2013]. Биоуголь из рисовых отрубей, внесённый в почву в количестве от 50 до 150 г на кг в ходе испытаний, оказал положительное влияние на рост латука как с местными органическими удобрениями, так и без них, на песчаной кислой почве, типичной для Камбоджи, где и проводилось исследование. Это говорит о том, что биоуголь из рисовых отрубей может быть полезен как для натурального, так и для коммерческого сельского хозяйства. При внесении в почвенный субстрат в ходе испытаний биоуголь и местные органические удобрения изменяли физическую структуру почвы (объемную плотность) и химические свойства почвы (pH, емкость катионного обмена и содержание питательных веществ),

и это влияние сохранялось в течение трех циклов выращивания [Lehmann et al., 2006].

Возделывание салата-латука в качестве листовой овощной культуры

Салат-латук важная листовая овощная культура, используется в рационе человека уже более 6500 лет [Whitaker et al., 1969]. Салат-латук имеет очень древнюю историю, культивируется со времен самых первых цивилизаций. Основные центры культивирования: Средиземноморье, Ближний Восток, Китай, Япония. На сегодняшний день салат-латук выращивается в умеренных и субтропических регионах Азии, Северной Америки и Европы. *L. sativa* – один из самых важных и популярных листовых овощей, который используется в большинстве стран мира [Lebeda et al., 2019]. Это один из наиболее морфологически и генетически разнообразных овощей, имеющий различные садовые типы (хрустящая головка, ромэн, баттерхед, листовой, латинский, стеблевой, краснolistный и масличное семя), которые различаются формой, размером и текстурой листьев, длиной стебля и размером семян. Все эти формы обычно употребляются в пищу в сыром виде [Lebeda et al., 2019], кроме стебля и семян.

По данным Продовольственной и сельскохозяйственной ООН (the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)), в Азии производится 50% мирового объема салата-латука, за ней следуют Северная Америка с 27% и Европа с 21%. Информационная служба сельского хозяйства и рыболовства Мексики (SIAP) сообщила, что в 2023 году было произведено 523000 тонн салата-латука, а в 2025 году ожидается производство более 530000 тонн. В частности, Мексика ежегодно экспортирует в среднем 260000 тонн салата-латука в такие страны, как США, Канада, Япония, Коста-Рика и Панама. По данным Испанской федерации ассоциаций производителей и экспортёров фруктов, овощей, цветов и живых растений (FEREX), это делает Мексику третьим по величине экспортёром салата в мире после США и Испании. В Египте же в основном выращивают масличные формы *L. sativa*. В Эфиопии *L. sativa* выращивается в районах Фогера и Либокемкем, где высокую урожайность показал сорт *Tesfa*. По данным FAOSTAT, в 2015 г. мировое годовое производство салата-латука увеличилось с 12,5 млн тонн в 1993 году до 25 млн тонн в 2012 году. Салат-латук очень популярен в странах Средиземноморья [Romero-Gomez et al., 2014], особенно, в Греции [HCC, 2013]. За несколько лет в Греции резко возросло производство салата-латука: с 90 тыс. тонн в 2009 году до примерно 130 тыс. тонн в 2012 году [FAOSTAT, 2015].

Салат-латук выращивают на всех континентах, но крупнейшими потребителями и производителями являются США (91 тыс. га, из которых 60 тыс. га приходится на Калифорнию) и Европа (общая площадь полей в ЕЭС составляет 80 тыс. га). Большие площади салата-латука также выращиваются на юго-востоке Австралии, в Японии, Китае, Израиле, в Чили, Аргентине, Бразилии и Перу.

Салат-латук лучше всего растёт при средней температуре от 15 до 18,5°C, но может выдерживать температуру до -5°C, а в жарком климате может слишком быстро расти и рано зацветать [Thanopoulos et al., 2008]. Наиболее благоприятен нейтральный уровень pH почвы - от 6,5 до 7. Салат-латук выращивают либо в теплицах, либо в открытом грунте. Последний способ наиболее популярен как в традиционном, так и в органическом сельском хозяйстве [Thanopoulos et al., 2008].

В России также ведутся исследования по особенностям выращивания разных сортов салата-латука. К примеру, проведена сравнительная оценка сортов листового салата-латука по хозяйственно-ценным признакам при их выращивании на грунте. Наиболее ранние всходы и фаза образования двух настоящих листьев были у сорта Лакомка. Сорт салата Хрустящий витамин в весеннем посеве раньше всех сортов формировал урожай зелени. Салат сорта Лакомка в открытом грунте в весенний период формировал самый высокий урожай (16,4 т/га). Высокое содержание витамина С обнаруживалось в зелени сортов Атлет и Гранд (20,57 и 21,25 мг/100 г продукции соответственно) [Малхасян (Malkhasyan), 2017].

Фитохимический и питательный состав салата-латука

Согласно различным данным, у латука обнаруживаются тритерпеноиды, алкалоиды, смолистые вещества, 40 производных гидрокоричной кислоты, 21 производное гидробензойной кислоты, 2 производных гидрокси-фенилацетической кислоты, 18 флавонолов, 9 флавонов, один флаванон, 7 кумаринов, один танин, 12 лигнанов тритерпеноидный сапонин. Эфирное масло листьев салата содержат α -пинен, γ -цимен, тимол, дуренол, α -терпинен, тимол ацетат, кариофиллен, спатуленол, камфен, лимонен. Эфирное масло семян салата содержит *n*-гексанол (36,31%), *n*-гексанал (13,71%), транс-2-октен-1-ол (8,09%), 2-*n*-пентилфуран (4,41%) [Yadava, Jharbade, 2008; Xu et al., 2011; Viacava et al., 2018; Кароматов, Аслонова (Karomatov, Aslonova), 2018]. Органические кислоты в салате находятся в свободном состоянии и в виде солей. В листьях салата обнаружены яблочная, лимонная и янтарная кислоты. В

салате около 2% углеводов, 1.5% белка, 0.5% клетчатки [Каптел и др. (Kartel et al.), 2019]. Ниже более подробно рассмотрены некоторые группы соединений, которые обнаруживаются у салата-латука.

Фенольные соединения

Фенольные соединения относятся к жизненно важным вторичным метаболитам растений, которые играют важную роль в механизме защиты растений [Dai et al., 2010]. Считается, что фенолы могут продлить срок хранения салата и повысить устойчивость растений к стрессу, способствуя снижению потерь при хранении [Hodges et al., 2003]. Это может быть связано с тем, что активные формы кислорода обычно способствуют увяданию листьев, а системы антиоксидантной защиты будут препятствовать этому [López et al., 2014]. Наиболее распространёнными фенольными соединениями в салате являются кофейная кислота, хлорогеновая кислота, а также их производные [Zhao et al., 2007]. Фенольные кислоты составляют 70% и 94% от общего содержания фенолов в некоторых зелёных сортах, тогда как в красном салате только 35% и 45% [Llorach et al., 2008]. В состав флавоноидов и флавонолов в салате входят кверцетин и производные кемпферола, антоцианы и флаван лютеолин [Llorach et al., 2008]. Кроме того, в некоторых сортах салата обнаруживается изорамнетин являющийся важным флавоноидом. В салате содержатся свободные и связанные фенольные соединения [López et

al., 2014]. Свободные фенольные соединения, которые можно идентифицировать в метанольном экстракте – это протокатеховая, хлорогеновая, кофейная и п-кумаровая кислоты, кемпферол, лютеолин, апигенин и флоризин. Хлорогеновая кислота – это соединение, которое в основном содержится в свободных фенолах. Как правило, наибольшее количество хлорогеновой и кофейной кислот содержится в салате разновидности Ромэн, но с большой вариативностью в зависимости от конкретного сорта [López et al., 2014].

Основное различие между красным и зелёным салатом заключается в содержании антоцианов, поскольку этот тип флавоноидов отвечает за красные/синие/фиолетовые пигменты в некоторых овощах и фруктах [Mampholo et al., 2016]. Существует связь между цветом листьев и типом салата. Как правило, качественное и количественное содержание фенолов в салате зависит от сорта. В последние годы красный салат становится все более популярным в качестве ингредиента для салатов из-за высокого содержания антоцианов и фенолов, которые приносят больше пользы для здоровья, чем зеленый салат [Gazula et al., 2007]. Однако различные агрономические или экологические факторы, такие как свет, климатические и послеуборочные условия, а также тип ткани, могут влиять на содержание фенолов в салате (Таблица 1) [Park et al., 2021].

Таблица 1.

Основные фитохимические вещества, обнаруженные в салате-латуке и их биологическая активность для организма человека

Table 1. The main phytochemicals found in lettuce and their biological activity for the human body

Фитохимические вещества	Подгруппы	Специфические соединения	Биологическая активность
Фенольные соединения	Фенольные кислоты	Кофейная кислота, хлорогеновая кислота и их производные	Средства от диабета, противомикробные, противовоспалительные, для ухода за кожей, пищевые консерванты
	Флавоноиды	Кверцетин, изорамнетин, кемпферол, антоцианы	Гепатопротекторная, антибактериальная, противовоспалительная, противораковая, противовирусная
Каротиноиды	Каротиноиды	α-каротин, β-каротин, ликопин	Защита сердечно-сосудистой системы, противораковые свойства, борьба с ожирением, пигментные, антипролиферативные свойства
	Ксантофиллы	Лютеин, неоксантин, лактукаксантин, виолаксантин, зеаксантин	Защита сердечно-сосудистой системы, противораковые свойства, борьба с ожирением, пигментные, антипролиферативные свойства
Хлорофилл		Хлорофилл а, хлорофилл б	Антиоксидант, противораковое средство, стимулирует иммунную систему, улучшает цвет кожи, нормализует кровяное давление

Недавние исследования показали, что ряд пищевых полифенольных соединений, получаемых из растений, являются более мощными антиоксидантами *in vitro*, чем витамины Е или С, и поэтому могут оказывать защитное действие *in vivo*. Теперь можно установить антиоксидантную активность флавоноидов растительного происхождения в водной и липофильной фазах и определить степень, в которой общий антиоксидантный потенциал может быть объяснён активностью отдельных полифенолов [Kumar et al., 2019].

Каротиноиды

Каротиноиды – это разновидность жирорастворимых пигментов, широко распространённых в жёлто-оранжевых фруктах и овощах, а также в листовых овощах тёмного цвета [Maiani et al., 2009]. Содержание β-каротина было самым высоким во всех сортах салата, составляя половину от общего количества каротиноидов, за ним следовали лютеин (20%), лактукаксантин (13%), виолаксантин (11%) и неоксантин (6%) [López et al., 2014]. Однако содержание каротиноидов также различается в разных видах салата-латука. Наблюдалась умеренная связь между содержанием β-каротина и значением цвета листьев латука, что позволяет предположить, что увеличение яркости листьев в значительной степени связано с содержанием β-каротина [Mampholo et al., 2016]. Carnat с соавт. [2004] сообщили, что количество β-каротина и лютеина в листьях красного латука в целом выше, чем в листьях зелёного салата, таких как «Масляный» и «Батавия», что подтверждает положительную корреляцию между концентрацией каротиноидов, содержанием хлорофилла и зелёного цвета [Khachik et al., 2006]. Однако эти результаты в некоторой степени спорные. Например, в зелёном листовом салате [Mou et al., 2005] содержится больше каротиноидов, чем в красном, а содержание β-каротина в красном и зелёном листовом салате одинаково. Таким образом, содержание каротиноидов не полностью связано с пигментацией листьев.

Кроме того, предыдущие исследования показали, что сорт и другие условия могут влиять на содержание каротиноидов в салате. К примеру, сорт Криспхед с закрытой формой кочана, поэтому его листья получают меньше света, чем листья с относительно открытой формой кочана, что приводит к меньшему синтезу каротиноидов [Mou et al., 2005]. Содержание каротиноидов во внешних листьях выше, чем во внутренних, из-за положительного влияния интенсивности света на биосинтез каротиноидов во внешних листьях [Baslam et al., 2013].

Хлорофилл

Хлорофилл – это основной фотосинтезирующий пигмент, который придаёт растениям и многим водорослям зелёный цвет. Поэтому в зелёных сортах салата содержится больше хлорофилла, чем в красных. Будучи основным пигментом листовых зелёных овощей, содержание хлорофилла играет важную роль в определении качества овощей. Количественная оценка содержания хлорофилла может считаться неким индикатором, позволяющим контролировать питательную ценность зелёных листовых овощей, таких как салат-латук, поскольку большая часть азота содержится в хлорофилле листьев. Кроме того, по мере старения после сбора урожая содержание хлорофилла в салате-латуке постепенно снижается, что является показателем снижения качества [Heimler et al., 2007]. Кроме того, считается, что хлорофилл является хорошим источником витаминов Е, А, С, К и β-каротина, а также важных минералов, таких как магний, калий, железо, кальций и незаменимые жирные кислоты. Считается, что хлорофилл обладает защитными эффектами для организма человека, такими как антиканцерогенное и антимуtagenное действие, благодаря своим антиоксидантным свойствам [Turkmen et al., 2006].

Lopez с соавт. [2014] продемонстрировали различия в некоторых типах питательных и биологически активных соединений, обусловленные различной структурой и размерами кочанов салата. Например, в кочанах открытого салата, такого как Ромэн, с большей площадью фотосинтеза, содержится больше таких соединений, как хлорофиллы, сахара и другие важные метаболиты [Ozgen et al., 2011]. Напротив, кочаны закрытого салата могут препятствовать проникновению солнечного света, что приводит к снижению содержания хлорофилла и других метаболитов. На основе данных Mou с соавт. [2005] можно наблюдать аналогичные эффекты структуры кочана на содержание каротиноидов, о которых упоминалось ранее. Взаимосвязь между β-каротином и хлорофиллом играет роль в фотосинтезе, при этом первый выступает в качестве дополнительного пигмента. β-каротин может поглощать световую энергию в различных диапазонах длин волн и передавать её хлорофиллу [Mou et al., 2005].

Витамины

Витамины являются важными микроэлементами, необходимыми для обмена веществ [Survase et al., 2006]. В салате наиболее распространены фолиевая кислота и витамины С и Е. Wang с соавт. [2013] показали, что общее содержание фолиевой кислоты в салате Ромэн

выше, чем в другом популярном листовом овоще - шпинате. В листьях латука содержатся и выполняют биологические функции две формы витамина С - аскорбиновая кислота (АА) и дегидроаскорбиновая кислота (ДГАА) [Dewhirst et al., 2018]. Поэтому необходимо проводить одновременный анализ обоих соединений. Например, на аскорбиновую кислоту приходится 24,5% общей антиоксидантной активности салата, что показывает, что витамин С является важным антиоксидантом [Carnat et al., 2004]. Напротив, Szeto и др. [2002] обнаружили, что уровень витамина С в салате составляет всего 1% от общей антиоксидантной активности. Такие разные данные можно объяснить наличием в салате дегидроаскорбиновой кислоты. Хотя дегидроаскорбиновая кислота похожа на витамин С, она не обладает антиоксидантной активностью [Carnat et al., 2004]. В целом, салат-латук не является богатым источником витамина С, как некоторые другие овощи, такие как брокколи, цветная капуста или перец стручковый [Bahogun et al., 2004]. Содержание витамина Е в виде разных форм токоферола было изучено в четырёх формах салата-латука [Chun et al., 2006]. Было выяснено, что наибольшее количество токоферола, 1,06 мг/100 г съедобной массы, содержится в листовом салате. Действительно, α -токоферолы и γ -токоферолы являются основными формами токоферола в салате, и первый из них является наиболее биологически активным. Кроме того, [Szymańska et al., 2008] показали, что в листьях салата преобладает α -токоферол, а γ -изомер содержится в большом количестве в кочанах салата. По данным Министерства сельского хозяйства США, общее содержание токоферола в салате составляет около 0,5 мг/г, из которых 0,26 приходится на α - и γ -конформацию [Byrdwell et al., 2021]. Кроме того, Saini с соавт. [2016] отметили, что высокое содержание аскорбиновой кислоты и токоферола в салате-латуке способствует увеличению срока хранения, сохраняя фенольные соединения от окисления.

Минералы

Как известно одним из лучших способов получения минералов в достаточном количестве является включение в рацион листовых овощей [Saini et al., 2014]. Натрий (Na) и калий (K) играют важнейшую роль в балансе воды и электролитов, а также в других метаболических функциях [Soetan et al., 2010]. Если взять за стандарт рекомендуемое ежедневное потребление Na, то его содержание в салате низкое [Food et al., 2005]. Напротив, содержание K в салате выше, чем содержание Na. Еще одним важным минералом, содержащимся в салате-латуке, является кальций (Ca), который способствует здоровью костей и

сводит к минимуму риск развития остеопороза. Другие минералы, такие как фосфор (P), магний (Mg), железо (Fe) и цинк (Zn), также содержатся в салате-латуке, а их концентрация зависит от типа кочана и почвенных условий. Santos с соавт. [2014] обнаружили, что еще одним важным минералом в салате-латуке является железо (Fe). Между тем, также было показано высокое содержание калия (K) и кальция (Ca), а Na было мало.

Антипитательные соединения

В некоторых сортах и формах салата содержатся антипитательные вещества. Такие соединения оказывают прямое и косвенное воздействие, начиная от лёгкой реакции и заканчивая даже летальным исходом, поэтому их необходимо учитывать. К основным антипитательным веществам в салате относятся нитраты, фитаты, дубильные вещества, оксалаты и цианогенные гликозиды. К примеру, нитраты накапливаются в клеточных вакуолях и могут транспортироваться по ксилеме [Sinha et al., 2017]. Вода и питательные вещества могут транспортироваться по ксилеме от корней к листьям, а продукты фотосинтеза могут транспортироваться по флоэме между листьями и точками роста растения, влияя на распределение нитратов, поэтому листовые культуры, в том числе и салат-латук, могут иметь относительно высокую концентрацию нитратов. Ещё одним следствием этого механизма транспортировки является то, что в старых листьях концентрация нитратов выше, чем в молодых [Greenwood et al., 1986]. Другим антипитательным веществом в салате являются алкалоиды – натуральные горькие вещества, содержащиеся в растениях и обладающие некоторыми фармакологическими свойствами. Алкалоиды приводят к сбоям в работе желудочно-кишечного тракта и нервной системы, которые нарушают или неправильно усиливают электрохимическую передачу [Aletor et al., 1993]. Алкалоиды могут оказывать явное физиологическое воздействие на человека [Fernando et al., 2012]. Например, высокое потребление тропановых алкалоидов может привести к учащённому сердцебиению, параличу и даже смерти в тяжёлых случаях. Кроме того, высокая доза алкалоидов триптамина может вызвать головокружение и смерть.

Многие растения, в том числе некоторые сельскохозяйственные культуры, содержат растительные токсины, которые являются природными соединениями. Во многих случаях эти токсины можно рассматривать как защитные механизмы, которые вырабатывают растения, чтобы предотвратить поедание насекомыми. Если насекомое съест достаточно много растений, токсичные вещества могут накопиться в его

организме и достичь высокого уровня, нарушая функции клеток и тканей, после чего насекомое погибнет. Таким образом, растительные токсины жизненно важны для естественной системы баланса. Кроме того, зелёные листовые овощи, содержащие антипитательные вещества, такие как нитраты, оксалаты, фитаты, цианогенные гликозиды и дубильные вещества, влияют на усвоение микроэлементов. Некоторая термическая обработка путём варки, приготовления и бланширования может снизить содержание антипитательных веществ в салате-латуке. Также необходимы дальнейшие исследования различных сортов и внедрение агрономических методов, которые могут снизить содержание и влияние антипитательных веществ в зелёных листовых овощах, таких как салат-латук, и повысить их питательную ценность.

Возможное медицинское применение

Упоминания о латуке *Lactuca* sp., появившиеся с древних времен, содержали информацию о его целебных свойствах, но такие свойства приписывались разным видам или разновидностям. Помимо латука дикого, сообщалось, что лечебным действием обладает также салат-латук, причем в некоторых источниках отсутствовала информация, позволяющая точно идентифицировать вид рассматриваемого латука. В 19 веке были предприняты попытки навести некоторый порядок в знаниях о салате-латуке как лекарственном растении. Информация, содержащаяся в польских медицинских публикациях XIX века о салате-латуке, указывает на то, что в качестве лекарственного растения использовались ядовитый вид *L. virosa* и садовый салат-латук *L. sativa* v. *Lactuca hortensis*. В тот период салат-латук и особенно получаемый из него высушенный млечный сок, латукарий, считались одурманивающим средством и использовались в качестве успокоительного и обезболивающего, видимо по аналогии с млечным соком мака. Действие латукария явно было слабее, чем у опиума, но без побочных эффектов, но в некоторых источниках сообщалось, что будто бы латукарий оказывал такой же эффект, что и опиум. Чтобы подтвердить эти свойства латука и его млечного сока, были проведены исследования с целью найти вещество, отвечающее за целебные свойства сока. Однако такие исследования не дали ожидаемых результатов, и компонент, отвечающий за целебные свойства латука так и не был выявлен. Таким образом, медицинская практика была вынуждена ограничиться использованием высушенного млечного сока и полученных из него экстрактов. Возможность получения латукария из растений, выращиваемых в

Польше, заинтересовала польских фармацевтов и врачей, и они начали собственные исследования латука и получаемого из него млечного сока. Результаты исследований латука были опубликованы в польских журналах XIX века [Trojanowska et al., 2005].

На сегодняшний день салат-латук в основном известен своим кулинарным использованием и не имеет признанной медицинской ценности. В то же время фитохимические вещества фенолы, танины, стероиды, углеводные гликозиды, флавоноиды и алкалоиды, обнаруженные в салате, полезны для здоровья. Благодаря своему лечебному потенциалу салат-латук можно использовать в качестве пищевой добавки. *L. sativa* также имеет репутацию важного компонента здорового питания. В то же время салат может быть перспективным растительным лекарственным средством с разнообразными лечебными свойствами, которые стоит изучить подробнее и возможно будут разработаны новые лекарственные средства на основе этого растения [Oladimeji et al., 2023].

Есть сведения, что листья салата используют как обезболивающее и седативное средство при лечении сахарного диабета, тиреотоксикоза. Свежие листья салата посевного иногда рекомендуют употреблять ослабленным больным, кормящим женщинам для увеличения молока [Кароматов, Аслонова (Karomatov, Aslonova), 2018]. Клинические исследования салата показали, что салат стимулирует гемопоэз. При приеме внутрь он может помочь при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки. Есть доказательства анальгетических, противовоспалительных, антидепрессивных, антикоагулянтных свойств салата [Кароматов, Аслонова (Karomatov, Aslonova), 2018].

Shi et al. [2022] отмечают несколько полезных аспектов для здоровья от употребления салата-латука, включая противовоспалительный эффект, улучшение здоровья сердечно-сосудистой системы и потенциальные противораковые свойства [Park et al., 2021]. Наличие антиоксидантов в салате-латуке связывают с позитивным влиянием на иммунную систему и общее состояние здоровья.

Различные разновидности и сорта салата, представленные на рынке, отличаются по текстуре, вкусу и аромату, а также содержат различные фитохимические вещества, полезные для здоровья [Hedges et al., 2005]. Altunkaya с соавт. [2009] наблюдали синергетический антиоксидантный эффект салата-латука, который подвигает активность полифенолоксидазы за счет кверцетина и α -токоферола. В то же время наличие антоцианов в салате сорта Крипсхед повышает его антиоксидантные свойства за счёт ингибирования

ферментов и связывания микроэлементов, участвующих в образовании свободных радикалов [Gan et al., 2016]. Следовательно, сочетание нескольких биологически активных соединений с антиоксидантной активностью в салате способствует проявлению многочисленных фармакологических свойств, включая кардиопротекторное, противораковое и противодиабетическое.

Кардиопротекторное действие

Некоторые эпидемиологические исследования доказывают, что употребление овощей положительно влияет на лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно если речь идёт о зелёных листовых овощах, таких как салат-латук. Например, [Nicolle et al., 2004] исследовали рацион крыс, в котором салата-латука было 20%, и он оказывал кардиопротекторное действие, улучшая метаболизм холестерина и антиоксидантную способность плазмы.

Салат-латук, как правило, оказывает ряд позитивных воздействий на факторы сердечно-сосудистых заболеваний в различных механизмах благодаря своей клетчатке, доступности антиоксидантов и, вероятно, другим фитохимическим веществам. Считается, что клетчатка и антиоксидантные соединения оказывают положительное влияние на метаболизм холестерина и профилактику ССЗ. Во-первых, снижение уровня холестерина в салате-латуке можно объяснить содержанием клетчатки. Было доказано, что пектин, растворимые волокна, влияющие на липидный обмен как в организме животных, так и человека, снижают всасывание холестерина в пищеварительном тракте [Nishimura et al., 2000]. Механизмы ингибирования всасывания холестерина в основном связаны с нарушением образования мицелл и задержкой переноса холестерина через неподвижный слой [Proteggente et al., 2002]. Гипохолестеринемический эффект также может быть обусловлен пищевыми волокнами, которые способствуют выведению из организма стероидов в виде желчных кислот. Это связано с удержанием желчных кислот в вязкой среде и ускорением желчеоттока. Кроме того, клетчатка оказывает косвенное влияние на механизм выработки холестерина. В толстом кишечнике в результате ферментации клетчатки образуются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как пропионат, который считается наиболее эффективным средством для снижения уровня холестерина. Все эти механизмы в совокупности могут уменьшить накопление холестерина в плазме [Nicolle et al., 2004]. Во-вторых, салат-латук содержит множество антиоксидантных соединений, таких как витамины Е, С, каротиноиды и полифенолы, которые полезны для здоровья [Proteggente et al., 2002]. Защита сердца от перекисного окисления

липидов может оказывать профилактическое действие в отношении ССЗ, при этом сердце является одной из тканей-мишеней для активных форм кислорода (АФК). Nicolle с соавт. [2004] установили, что снижение перекисного окисления в сердце связано с увеличением соотношения витамина Е и триглицеридов в плазме. После употребления салата-латука его высокая антиоксидантная способность в плазме крови была связана со значительным повышением уровня витамина С и витамина Е. В постпрандиальный период витамин С менее эффективен в улучшении антиоксидантной способности, чем витамин Е. Однако различные фенольные соединения в салате-латуке также могут повышать антиоксидантную способность. Одной из основных причин атеросклероза является окисление липопротеинов низкой плотности, причем этот процесс эффективно подавляется полифенолами салата-латука [Aviram et al., 2000]. Еще один механизм защиты от сердечно-сосудистых заболеваний с помощью фенолов, содержащихся в салате включает антитромбоцитарное и противовоспалительное действие, повышение уровня липопротеинов высокой плотности и улучшение функции эндотелия [García-Lafuente et al., 2009].

Противораковый эффект

Салат-латук может способствовать профилактике рака, поскольку содержит некоторые фитохимические вещества, которые потенциально могут быть полезны для этого. К примеру, салат-латук, обогащенный йодом, заставляет раковые клетки вырабатывать активные формы кислорода, что приводит к противораковому эффекту за счёт активации запрограммированной клеточной смерти в этих клетках [Sularz et al., 2021].

Противодиабетический эффект

Одним из направлений борьбы с диабетом может быть ингибирование α -амилазы и α -глюкозидазы [Kabir et al., 2016], которые расщепляют крахмал до глюкозы, поступающей в кровоток. У латука были изучены природные биологически активные соединения, оказывающие противодиабетическое действие как раз через ингибирование этих ферментов. Листья салата можно считать кладом фитонутриентов с высоким содержанием каротиноидов, таких как лютеин, лактукаксантин и β -каротин [Llorach et al., 2008], в то время как лактукаксантин редко встречающийся в других растениях, может подавлять активность α -амилазы и α -глюкозидазы, тем самым снижая постпрандиальную гипергликемию за счёт контроля расщепления крахмала в процессе пищеварения. Таким образом, в ходе нескольких исследований были изучены природные биоактивные соединения латука,

обладающие противодиабетическим эффектом. С другой стороны, растения, богатые полифенолами, также обладают противодиабетическим действием. Было исследовано ингибирующее действие полифенолов на кишечные гликозидазы и переносчики глюкозы [Dembinska-Kiec et al., 2008]. Cheng с соавт. [2014] в ходе эксперимента было установлено, что у некоторых мышей с ожирением и гипергликемией, которых кормили пищей с добавлением красного салата в дозировке 100 или 300 мг/кг, наблюдалось улучшение состояния при диабете благодаря высокому содержанию полифенолов. Антоцианы, как полифенольные пигменты, придают красному салату антиоксидантные, противовоспалительные и противодиабетические свойства. Добавление в рацион антоцианов, извлечённых из салата, может способствовать снижению гипергликемии и повышению чувствительности к инсулину у мышей с диабетом 2-го типа. Кроме того, добавление в рацион антоциана цианидин-3-глюкозида в течение 8 недель у мышей с диабетом может уменьшить повреждение печени окислителями и предотвратить стеатоз печени. Аналогичный результат был получен в другом исследовании: добавление антоциана 3-глюкозида в рацион мышей с высоким содержанием жиров в течение 5 недель может снизить уровень глюкозы в крови, повысить чувствительность к инсулину, уменьшить стеатоз печени и снизить уровень воспалительных цитокинов в жировой ткани [Guo et al., 2012].

Другие позитивные эффекты на здоровье

Было доказано, что употребление в пищу продуктов, богатых антиоксидантами, такими как полифенолы и другие соединения, эффективно снижает вредоносные эффекты старения на весь организм. Во-первых, полифенолы, содержащиеся в салате-латуке, полезны для смягчения пагубных последствий старения для мозга и всей нервной системы. В частности, наиболее важная роль пищевых полифенолов в защите мозга во время старения заключается в том, что эти соединения могут проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать свой позитивный эффект в мозге. Во-вторых, салат-латук содержит витамин А, который оказывает антивозрастной эффект на кожу. Кроме того, витамин С, как ещё одно полезное соединение, помогает поддерживать кожу в молодом состоянии и ускоряет заживление ран. В целом, витамины А и С, содержащиеся в салате-латуке способствуют выработке и поддержанию коллагена, обеспечивающего поддержание структуры кожи.

Регулярное употребление салата-латука может помочь уменьшить потерю костной массы. Этот листовый зелёный овощ можно считать одним из

хороших натуральных источников витамина К. Некоторые исследования показали, что витамин К2 может помочь увеличить плотность костной ткани и даже в большей степени снизить риск остеопороза, чем кальций. Помимо укрепления костей и поддержания здоровой структуры скелета, витамин К также может играть важную роль в свёртывании крови, лечении синяков и кальцификации костей [Chaudhary et al., 2015]. Употребление салата может улучшать метаболизм в организме человека благодаря содержанию таких минералов, как железо, магний и калий. Более того, комплекс витаминов группы В, содержащийся в салате, также позитивно влияет на метаболизм.

Риски для здоровья

Антинутриенты являются основным фактором, вызывающим риски при употреблении салата-латука. Несмотря на то, что содержание этих соединений контролируется при выращивании салата-латука, однако полностью игнорировать их нельзя. Что касается вышеупомянутого нитрата, который считается вредным компонентом рациона, его чрезмерное потребление может привести к метгемоглобинемии у детей, канцерогенезу и, возможно, даже тератогенезу [Santamaria et al., 2006]. Употребление большого количества триптановых алкалоидов приводит к смерти. Более того, Besharat с соавт. [2009] перечислили некоторые побочные эффекты и токсичность, возникающие при передозировке салата-латука, в том числе мидриаз и светобоязнь, головокружение, потливость, слуховые галлюцинации, а также сердечно-сосудистые и респираторные нарушения, вызванные аритмией. Кроме того, при употреблении в пищу салат-латук может действовать как спазмолитическое и седативное средство.

Использование салата-латука для биомониторинга качества воздуха

Для биомониторинга качества воздуха в городах обычно используют лишайники и мхи. Однако в промышленных районах, где антропогенное воздействие может привести к нехватке или даже отсутствию наиболее чувствительных видов-индикаторов [Markert et al., 2011] приходится использовать уже высшие растения. Исследования с использованием рапса и листовой капусты показало взаимосвязь между точками воздействия, в которых выращивались растения, и концентрацией нескольких микроэлементов антропогенного или природного происхождения, которые были связаны с условиями окружающей среды [Izquierdo-Díaz и др., 2019]. Точно так же салат-латук можно использовать в качестве

потенциального биоиндикатора, поскольку: а) это листовая овощ, обычно употребляемая в пищу часть которого - это лист, и его обычно едят сырым (его нельзя очистить и редко готовят); б) это продукт питания, потребляемый во всём мире, с годовым мировым производством 27660187 тонн [FAO, 2019], а также является одной из типичных культур для городских садов и даже квартир из-за простоты выращивания; в) это выносливое однолетнее растение (некоторые виды могут расти даже в холодном климате) и поэтому, в отличие от плодовых культур, может использоваться в качестве биоиндикатора в разное время года; г) период роста салата-латука для сбора урожая составляет около 65-130 дней с момента посева или 30-70 дней после пересадки [Wikifarmer et al., 2021], что является подходящей для оценки продолжительностью воздействия; д) у него относительно большая площадь поверхности листьев, что повышает эффективность перехвата частиц [Kulshreshtha et al., 2009] и, следовательно, количества накапливаемых токсичных веществ. Предыдущие исследования показали, что салат-латук можно использовать в качестве биоиндикатора загрязнения воздуха вблизи дорог [Hassan et al., 2013] и выбросов завода по переработке свинца [Uzu et al., 2010].

Морфологические особенности листьев и смачиваемость являются важными факторами, определяющими эффективность улавливания и удержания переносимых по воздуху частиц [Blanusa et al., 2015]. На улавливание частиц в первую очередь влияют кутикула и эпидермальный слой листьев (устьица, волоски и воск), а также площадь поверхности, геометрия и шероховатость [Ram et al., 2015]. Трихомы, представляющие собой небольшие волосовидные структуры, покрывающие поверхность листьев салата, могут задерживать твердые частицы, выступая в качестве физических барьеров и препятствуя их проникновению во внутренние ткани листа. Устьица, представляющие собой небольшие отверстия на поверхности листа, также играют роль в задержании твердых частиц, поскольку частицы могут задерживаться в устьичных порах и впоследствии переноситься во внутренние ткани листа. Наличие полярных функциональных групп, таких как карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы, может способствовать адсорбции и связыванию твердых частиц посредством химических связей с частицами. Несколько исследований показали эффективность многих травянистых видов растений в улавливании твердых частиц [Adhikari et al., 2022]. Соотношение площади поверхности к объёму листьев салата

позволяет предположить, что они являются эффективными фильтрами для частиц, находящихся в воздухе.

Однако одним из основных препятствий на пути развития городского сельского хозяйства является обеспокоенность возможным загрязнением территорий, на которых оно ведётся. В последние годы количество научных публикаций на эту тему увеличилось, что отражает растущий интерес и осведомлённость об этой проблеме, а также необходимость оценки уровня риска и принятия превентивных или корректирующих мер, чтобы сделать его безопасным для общества. В исследовании, посвящённом потенциальному риску для здоровья, связанному с городским садоводством [Warming et al., 2015], было обнаружено, что концентрация элементов в сельскохозяйственных культурах не отражает концентрацию в почве и не превышает допустимые нормы содержания кадмия и свинца в продуктах питания. Однако в салате часто наблюдалась самая высокая концентрация микроэлементов, что указывает на чувствительность этой культуры к загрязнению воздуха. Другое исследование, в котором анализировались овощи, выращенные в историческом регионе производства изделий из стекла, показало, что содержание тяжёлых металлов в овощах находилось в пределах допустимых значений для продуктов питания и что риск от употребления этих овощей был невелик или даже отсутствовал [Augustsson et al., 2015].

Однако в сильно загрязнённых районах риск, связанный с употреблением в пищу городских культур, значительно выше, и влияние других путей воздействия (например, питьевой воды, почвы при проглатывании или вдыхании пыли) также возрастает. В городских садах рядом с горнодобывающими и металлургическими предприятиями, листовые культуры, такие как салат-латук, могут накапливать чрезмерное количество тяжёлых металлов, но фитодоступность этих загрязняющих веществ может быть ограничена с помощью соответствующих методов внесения удобрений, которые способствуют их иммобилизации в почве.

Салат-латук – продуцент натурального каучука

Натуральный каучук – это уникальный и ценный природный биополимер, который используется для производства около 50000 видов резиновых изделий. Среди них шины и медицинские перчатки [Cornish et al., 2001; Kuluev et al., 2023]. Известно более 2500 видов растений, синтезирующих натуральный каучук с различной длиной этого биополимера. Исходя из

экономической целесообразности в настоящее время большая часть натурального каучука производится из гевеи бразильской (*Hevea brasiliensis*). Однако из-за растущего спроса на натуральный каучук и уязвимости производственных систем гевеи бразильской исследователи из разных стран и ряд шинных компаний уже более 20-ти лет проявляют всё больший интерес к альтернативным культурам, которые могут производить высокополимерный натуральный каучук [Кулуев и др. (Kuluev et al.), 2015; Гаршин и др. (Garshin et al.), 2016].

Латук один из немногих видов растений, который вырабатывает натуральный каучук с молекулярной массой более 1 миллиона г/моль [Bushman et al., 2006]. Такой полимерности вполне достаточно для замены гевейного каучука во многих областях промышленности. Латук в отличие от гевеи можно выращивать на огромных территориях с умеренным климатом, что позволит диверсифицировать и обезопасить рынок натурального каучука от риска в случае внезапной гибели гевейных плантаций из-за, к примеру, грибковых заболеваний. Еще один вид растений, который продуцирует высококачественный каучук и может произрастать в умеренном поясе – это близкий родственник латука – *Taraxacum kok-saghyz* (одуванчик кок-сагыз), однако это растение пока не одомашнено и потому характеризуется небольшой вегетативной массой [Кулуев и др. (Kuluev et al.), 2019]. Кроме того, преимуществом латука является то, что его можно выращивать для одновременного получения как зелени, так и натурального каучука. Содержание натурального каучука в *L. serriola* колеблется от 1,6% до 2,2%, при этом стебель содержит самую высокую концентрацию [Chakrabarty et al., 2015; Li et al., 2025]. На предмет содержания каучука было изучено два вида латука: *L. serriola* и *L. sativa* cv. Salinas. Каучук из обоих видов и их потомства имел молекулярную массу более 1000000 г/моль и значения полидисперсности 1,1 [Bushman et al., 2006].

Исходя из перспективности латука в качестве каучуконосной культуры были начаты исследования в области молекулярной биологии и физиологии биосинтеза полиизопрена у данного растения. Например, у *L. sativa* были идентифицированы 8 гомологов генов белков малых каучуковых частиц *LsSRPP*, причем до 90% транскриптов экспрессируются с генов *LsSRPP4* и *LsSRPP8*. В то же время подавление экспрессии этих двух генов методом РНК-интерференции не приводило к замедлению синтеза каучука. Таким образом, белки *LsSRPP4* и *LsSRPP8*, видимо, не являются критически важными для биосинтеза каучука [Chakrabarty et al., 2015].

На *L. serriola* было показано, что обработка этиленом, метилжасмонатом и салициловой кислотой значительно увеличила содержание каучука. Транскриптомный анализ показал, что обработка этиленом и метилжасмонатом повлияла на экспрессию генов, связанных с синтезом изопентенилпирофосфата (IPP), в то время как обработка этиленом и салициловой кислотой повлияла на экспрессию генов, участвующих в транспортировке и метаболизме сахарозы [Li et al., 2025]. Учитывая, что метаболизм полиизопрена и сахарозы нуждается в одних и тех же углеводных ресурсах, для повышения продукции каучука целесообразно использовать этилен и метилжасмонат. Еще раньше было показано, что обработка листьев *L. serriola* метилжасмонатом 200 и 400 мкМ способствует повышению уровня экспрессии генов биосинтеза каучука *HMGR1*, *HMGSI*, *CPT2* и *SRPP1* [Asheri et al., 2024]. Необходимо отметить, что обработанные растения продуцировали гораздо больше каучука, а гель-проникающая хроматография показала повышение полимерности до 1500000 г/моль, в случае с обработкой 400 мкМ фитогормона. Еще в одном исследовании было показано, что на активность фермента цис-прелилтрансферазы СРТ, который определяет длину молекулы каучука, влияют различные факторы, такие как концентрация субстрата, дополнительные белки и природа белковых комплексов, включая СРТ-связывающие белки. Поскольку латук – это однолетнее, самоопыляющееся и легко трансформируемое растение, очевидно, что его все чаще и чаще используют в молекулярно-генетических исследованиях биосинтеза натурального каучука.

Селекция, геномные исследования и генетическая трансформация латука

Современная селекция салата-латука в первую очередь направлена на улучшение различных морфологических признаков и устойчивости к болезням и вредителям [Mazier et al., 1999]. Наиболее часто как основной метод селекции латука посевного используют индивидуальный отбор и гибридизацию. Однако, в связи с особенностями строения и небольшой величиной цветка салата, приспособленного к самоопылению, а также биологии цветения, сама техника гибридизации салата достаточно сложная. Ковальчук (Kovalchuk) [2024] из ООО «НИИ селекции овощных культур» провел сравнение трех способов гибридизации: двух способов ручной гибридизации и одного метода с использованием мух в качестве насекомых опылителей. Максимальный процент гибридизации (92-100%) при меньших затратах

был достигнут в способе, при котором срезали с соцветия нераскрывшиеся бутоны с пыльцой внутри и далее смывали остатки пыльцы, после чего проводили ручное опыление.

Важной информацией для селекционеров является точное описание зародышевых плазм салата-латука. Создание такого списка описаний *L. sativa* было инициировано сообществом международных генбанков (International Genebank Community). Этот список состоит из 55 описаний, 15 из которых проиллюстрированы рисунками [Křístková et al., 2008]. Список с описаниями представляет собой инструмент для детальной характеристики и различения внутривидовых вариаций *L. sativa*, проверки старых сортов и выявления предполагаемых дубликатов и пробелов в коллекциях зародышевой плазмы. Эти описания, наряду с описаниями диких видов *Lactuca*, представляют собой эффективный аналитический инструмент для изучения сложной морфологической изменчивости представителей этого рода и взаимоотношений между видами [Lebeda et al., 2002]. Регенерация проростков в генбанках из зародышевой плазмы проводится в защищенных от насекомых условиях. Семена сушат до влажности 5-8% и хранят при температуре около -5°C [Rubatzky et al., 1997].

Хорошо налажены международные инициативы и сотрудничество в области генетики и селекции салата-латука. В 2005 году в Оломоуце (Чешская Республика) прошло совещание по генетике и разведению листовых овощей, а в 2008 году был подписан меморандум о взаимопонимании между различными организациями, работающими с генетическими ресурсами салата-латука [Idelbe et al., 2023].

Ключевые цели селекции салата включают повышение устойчивости к болезням и вредителям, повышение урожайности и однородности, а также улучшение таких характеристик, как качество, вкус и устойчивость к стрессовым факторам окружающей среды, отсутствие раннего стрелкования. Дикие сородичи салата, в частности *L. serriola*, служат ценным источником генетического разнообразия для этой цели [Pink, Keane, 1993]. Также салат-латук обладает рядом особенностей, которые делают его подходящим и для генетических исследований. К примеру, ведутся исследования генов устойчивости к вирусным инфекциям, а также работы, направленные на выявление генетического разнообразия. Генетические ресурсы латука используются для создания новых сортов и улучшения существующих, также они необходимы для сохранения диких видов и их использования в селекции или для доместикации *de*

novo. Генетические ресурсы латука также важны для понимания эволюции и происхождения салата-латука.

У *L. sativa* относительно короткий жизненный цикл, он полностью самоопыляется с высокой частотой, на одном растении можно провести большое количество скрещиваний, а отдельным растениям требуется мало места. К недостаткам можно отнести сложность получения гибридных семян без самоопыления и небольшое количество семян, получаемых при каждом опылении; но эти трудности можно в значительной степени преодолеть. Цели современных селекционных программ по выведению сортов салата делятся на три основные направления: (1) устойчивость к болезням и вредителям, (2) повышение урожайности и однородности, (3) улучшение агротехнических характеристик, таких как качество и устойчивость к раннему стрелкованию.

Из примерно 100 видов *Lactuca* только три (*L. serriola*, *L. saligna* и *L. virosa*) можно скрещивать с салатом-латуком с помощью традиционных методов гибридизации, и поэтому они составляют наиболее важную для селекции группу. Все они являются самоопыляющимися диплоидами с $2n=2x=18$ хромосомами. Селекция латуков по пяти разным морфотипам (кочанный (Крипсхед), Ромэн, листовой, кочанный и стеблевой) ведется отдельно [Mou et al., 2011].

К сегодняшнему дню латук постепенно стал модельным растением семейства Астровые и подходящей системой для конкретных исследований в области молекулярной генетики благодаря наличию высококачественного эталонного генома и стабильных систем трансформации [Darqui et al., 2021].

Zhang с соавт. [2017] отметили топологию листа, где некоторые образцы листового типа были распределены по кластерам других типов. Исследования показали значительное перемещение генов между сортами салата, преимущественно от листового к другим. Это указывает на возможное доминирование листового салата по морфологическим признакам, что связано с его уникальным генетическим составом. Второе исключение: стеблевые образцы оказались ближе к листовым, чем некоторые отдалённые листовые образцы. Это подтверждает гипотезу о происхождении стеблевого типа от листового. Zhang с соавт. [2017] выделили стеблевой тип в отдельную монофилетическую группу.

Кочанный сорт салата-латука показал самую низкую ожидаемую гетерозиготность и самый высокий индекс общих аллелей, что указывает на его однородность. Сильное селекционное давление для

замедления стрелкования ограничило генетическую изменчивость [Hyten et al., 2006]. Обнаружены консервативные участки генома, связанные с замедлением стрелкования. Положительный отбор в пользу позднего формирования кочанов снизил генетическое разнообразие у сорта Крипсхед. Это связано с ограниченным генофондом и эффектом «бутылочного горлышка». Современный американский салат-латук выведен на основе французского сорта Батавия. Большинство современных сортов, включая 60% образцов Крипсхед, выведены в США с использованием ограниченного числа родительских линий.

В литературе сообщается о морфологических, белковых и молекулярных маркерах латука. Понимание степени генетического разнообразия зародышевой плазмы сельскохозяйственных культур имеет первостепенное значение, поскольку оно служит основой для выбора родительских линий при выведении новых улучшенных сортов. Геномные SSR-маркеры у латука были описаны в работе Rauscher, Simko [2013]. 54 геномных SSR-маркера были помещены на молекулярную карту сцепления салата. Любая комбинация из 32 геномных SSR была способна различать генотипы всех 36 проанализированных образцов. Анализ полиморфизма микросателлитных маркеров также проведено в работе, в которой для анализа генетических различий между сортами *L. sativa*, выращиваемых в Турции было использовано четырнадцать SSR-праймеров [Funda, Alanyali, 2022]. В результате данного исследования 23 генотипа салата-латука были разделены на две основные группы, и генетическое различие между этими группами составило 12%.

Более универсальными и эффективными ДНК-маркерами являются однонуклеотидные замены (SNPs) [Сухарева, Кулуев (Sukhareva, Kuluev), 2018]. В исследовании [Park et al., 2021] был проведен полногеномный анализ генетической изменчивости 441 образца *Lactuca* spp. с использованием 186008 SNP-маркеров, разработанных методом полногеномного секвенирования. Анализ генетического разнообразия показал, что кочанный салат наиболее отдаленно связан с другими видами салата, в то время как разнообразие внутри кочанного салата значительно ниже, чем у других форм салата. Проводятся также работы по выявлению ассоциаций выявляемых SNPs с хозяйственно-ценными признаками. На примере 179 генотипов салата было выявлено два снипа, связанных с устойчивостью латука к бактериальной пятнистости листьев [Lu et al., 2014]. В следующей работе был

использован массив SNP 40K Axiom и 9K Infinium для изучения генетической изменчивости 21 сорта и проведения полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) по содержанию витамина С в 21 сорте и популяций, различающихся по содержанию витамина С. В результате проведенной работы удалось выявить несколько снипов, ассоциированных с содержанием дегидроаскорбиновой кислоты (форма витамина С) [Medina-Lozano et al., 2024].

Салат является также объектом полногеномного секвенирования. К примеру, в 2018 году был секвенирован полный транскриптом сорта Tizian, по результатам которого было идентифицировано 31112 изоформ транскриптов [Verwaaijen et al., 2018], причем были выявлены довольно существенные различия с референсным геномом сорта Salinas. В следующей работе было секвенировано в общей сложности 445 образцов *Lactuca*, включая основные формы салата и дикие родственные виды [Wei et al., 2021]. По результатам данного крупного исследования были составлены подробная структура популяций, выяснены филогенетические отношения и показано, что центром доместикации салата является, как пишут авторы, Кавказ, хотя, судя по подготовленной ими карте, это скорее всего Закавказье. Так как полногеномные данные по латуку очень быстро накапливаются, то не удивительно, что была создана большая база данных LettuceGDB (<https://www.lettucegdb.com/>) [Guo et al., 2023]. Эта база данных включает два референсных генома с подробными аннотациями; данные повторного секвенирования более 1000 сортов салата; коллекцию из более чем 1300 зародышевых плазм со всего мира и миллионы сопроводительных фенотипических записей, полученных с помощью технологий феномики и другую информацию. Наиболее полноценная сборка генома салата без пробелов была осуществлена с использованием данных длинного чтения путем секвенирования PacBio HiFi и Nanopore [Cao et al., 2024]. Более высоким уровнем сборки генома считается так называемый T2T геном [Matniyazov et al., 2025]. Для салата о сборке T2T генома не сообщается, но почти полный референсный геном салата-латука по хромосомно был собран путем высокоточного секвенирования PacBio, технологии Oxford Nanopore и Hi-C [Zhang et al., 2024].

Важное значение в современной геномике имеет так называемый пангеномный уровень, когда секвенируются и анализируются большое количество геномов разных образцов и сортов одного вида [Kuluev et al., 2025]. Часть полногеномных исследований латука уже идут в рамках концепций пангенома и даже

суперпангенома [Cao et al., 2025]. Один из первых суперпангеномов был подготовлен на основе четырёх видов *Lactuca*, включающий 474 образца еще в 2024 году [van Workum et al., 2024].

Следующее важное направление работ – это генетическая трансформация. У салата-латука, который хорошо поддается культивированию тканей, можно регенерировать и получать плодоносящие растения из различных эксплантов, даже путём регенерации протопластов. Кроме того, для улучшения характеристик сельскохозяйственных культур или получения интересных нас растений успешно применяется как ядерная, так и хлоропластная генетическая трансформация. Такая пластичность позволила также внедрить протоколы редактирования генов латука с помощью CRISPR/Cas [Darqui et al., 2021]. В одной из первых работ по агробактериальной трансформации латука сообщалось о получении сотен стабильных трансформантов, наследующих устойчивость к канамицину [Michelmores et al., 1987].

В другом исследовании, с помощью процедуры трансформации с использованием *Agrobacterium* были получены трансгенные растения салата (*L. sativa*) с генами, кодирующими синтез туберкулёзных антигенов. ПЦР-анализ ДНК генома подтвердил наличие как селективных, так и генов-мишеней во всех исследованных растениях [Matvieieva et al., 2009]. Интересно отметить, что были также получены транспластомные растения латука, причем с использованием полиэтиленгликоля. Трансформация была достигнута с помощью специального вектора, который нацеливает гены на межгенный участок *trnA/trnI* пластидного генома салата. При трансформации использовали селективный ген устойчивости к спектиномицину и ген белка GFP. Были получены гомопластомные трансформанты, которые при скрещивании с диким типом, обладающим мужской стерильностью, показали, что устойчивость к спектиномицину не передаётся через пыльцу [Lelivelt et al., 2005]. На следующий год была опубликована работа японских исследователей, которые также создали транспластомные растения латука, но с использованием бомбардировки золотыми частицами [Kanamoto et al., 2006]. Было показано, что хлоропласты листьев салата могут экспрессировать кодируемый трансгеном GFP белок до 36% от общего растворимого белка. Все транспластомные растения T₀ были фертильными, а потомство T₁ демонстрировало стабильность трансгена в хлоропластном геноме.

Заключение

В данной статье были рассмотрены лишь некоторые аспекты биологии, генетики и хозяйственного применения *L. sativa*. Несмотря на то, что салат-латук это одно из древнейших окультуренных растений, он остается растением будущего, так как весь его потенциал пока еще не раскрыт. С другой стороны, в роде *Lactuca* L. насчитывается около 100 видов, которые также могут быть вовлечены в селекционные программы салата-латука или же использованы для доместикации. Однако большинство видов латука пока остаются весьма малоизученными и не применяются человеком. Малоизученной областью также остается аспект каучуконоскопления как у многочисленных сортов салата-латука, так и у других видов латука. Значение салата-латука как овощной листовой культуры тоже будет только расти ввиду разработок новых технологий их выращивания, в том числе в городских условиях с искусственным освещением. Исходя из вышесказанного можно резюмировать, что салат-латук – это важный компонент функционального питания, источник ценных фитонутриентов для поддержания здоровья и приготовления биологически активных добавок, а также перспективный источник высококачественного натурального каучука.

Интерес к данной теме вызван исследованиями, которые проводятся в рамках государственного задания 125012900943-0.

Рукопись получена редакцией 12 января 2026 г.

После доработки 27 февраля 2026 г.

Принята к публикации 2 марта 2026 г.

Литература

1. Воробьев М.В., Дыйканова М.Е., Терехова В.И. и др. Влияние срока выращивания на продуктивность салата-латука в условиях открытого грунта московской области. *Вестник Мичуринского государственного аграрного университета*. 2023. (1). 34-38.
2. Гаршин М.В., Картуха А.И., Кулуев Б.Р. Коксагыз: особенности культивирования, перспективы возделывания и внедрения в современное производство. *Biomics*. 2016. 8(4). 323–333.
3. Горкин А.П. Биология: Современная иллюстрированная энциклопедия. Раздел Салат / Гл. ред. А.П. Горкин. М.: Росмэн. 2006. 560 с.
4. Далькэ И.В., Захожий И.Г., Малышев Р.В. и др. Урожайность салатной линии при использовании светодиодных светильников в зимних теплицах на севере. *Овощи России*. 2017. (3). 38–41.

5. Дыйканова М.Е., Ожерелков В.В. Влияние органических препаратов на рост и развитие салата листового сорта ехаст. *Наука и Образование*. 2023. 6(2).
6. Каптел А.П., Пыркова Е.А., Наумова Н.Л. О пищевой ценности и требованиях к качеству салатных овощных культур. *Инновации и продовольственная безопасность*. 2019. (1). 7–13. doi: 10.31677/2311-0651-2019-23-1-7-13
7. Кароматов И.Д., Аслонова М.Р. Салат, латук перспективное лекарственное растение. *Биология и интегративная медицина*. 2018. (4). 120–129.
8. Ковальчук М.В. Сравнение эффективности различных способов гибридизации салата-латука (*Lactuca sativa* L.). *Овощи России*. 2024. (5). 5–11.
9. Колпаков Н.А., Решетникова И.М. Сравнительная оценка сортообразцов салата-латука при разных сроках выращивания на гидропонике. *Гавриши*. 2012. (6). 10–12.
10. Кулуев Б.Р., Гарафутдинов Р.Р., Максимов И.В. и др. Натуральный каучук, его источники и составные части. *Biomics*. 2015. 7(4). С. 224–283.
11. Кулуев Б.Р., Мулдашев А.А., Минченков Н.Д. и др. Поиск потенциальных каучуконосов во флоре Республики Башкортостан. *Растительные ресурсы*. 2019. 55(3). 317–333. doi: 10.1134/S0033994619030105
12. Малхасян А.Б. Качество и урожайность сортов листового салата в условиях псковской области. *Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии*. 2017. (2). 13–18.
13. Назарова В.В., Надточий Л.А., Демченко В.А. и др. Оптимизация процесса выращивания салата (*Lactuca sativa* L.) гидропонным методом. *Научно-технический вестник Поволжья*. 2019. (1). 122–125.
14. Сухарева А.С., Кулуев Б.Р. ДНК-маркеры для генетического анализа сортов культурных растений. *Biomics*. 2018. 10(1). 69–84. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-15
15. Adhikari S, Struwig M, Siebert SJ. Identifying common trees and herbaceous plants to mitigate particulate matter pollution in a semi-arid mining region of South Africa. *Climate*. 2022. 11(1). 9. doi: 10.3390/cli11010009
16. Aletor V. Allelochemicals in plant foods and feedingstuffs: 1. Nutritional, biochemical and physiopathological aspects in animal production. *Veterinary and Human Toxicology*. 1993. 35. 57–67.
17. Alromian FM. Effect of type of compost and application rate on growth and quality of lettuce plant. *Journal of Plant Nutrition*. 2020. 43(18). 2797–2809. doi: 10.1080/01904167.2020.1793185
18. Altunkaya A, Becker EM, Gökmen V et al. Antioxidant activity of lettuce extract (*Lactuca sativa*) and synergism with added phenolic antioxidants. *Food Chemistry*. 2009. 115. 163–168.
19. An G, Qi Y, Zhang W et al. *LsNRL4* enhances photosynthesis and decreases leaf angles in lettuce. *Plant Biotechnol J*. 2022. 20. 1956–1967. doi: 10.1111/pbi.13878
20. Asheri M, Farokhzad A, Naghavi MR et al. Methyl jasmonate improves rubber production and quality in *Lactuca serriola*. *Scientific Reports*. 2024. 14. 26837. doi: 10.1038/s41598-024-78065-3
21. Augustsson ALM, Uddh-Söderberg TE, Hogmalm KJ et al. Metal uptake by homegrown vegetables – the relative importance in human health risk assessments at contaminated sites. *Environmental Research*. 2015. 138. 181–190. doi: 10.1016/j.envres.2015.01.020
22. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: Studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. 71. 1062–1076. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1062
23. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Crozier A et al. Total phenol, flavonoid, proanthocyanidin and vitamin C levels and antioxidant activities of Mauritian vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2004. 84. 1553–1561. doi: 10.1002/jsfa.1820
24. Baslam M, Morales F, Garmendia I et al. Nutritional quality of outer and inner leaves of green and red pigmented lettuces (*Lactuca sativa* L.) consumed as salads. *Scientia Horticulturae*. 2013. 151. 103–111. doi: 10.1016/j.scienta.2012.12.023
25. Besharat S, Besharat M, Jabbari A. Wild lettuce (*Lactuca virosa*) toxicity. *BMJ Case Rep*. 2009. 2009. bcr06.2008.0134. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0134
26. Blanus T, Fantozzi F, Monaci F et al. Leaf trapping and retention of particles by holm oak and other common tree species in Mediterranean urban environments. *Urban Forestry & Urban Greening*. 2015. 14(4). 1095–1101. doi: 10.1016/j.ufug.2015.10.004
27. Boukema IW, Hazekamp Th, Hintum ThJL et al. The CGN Collection Reviews: The CGN Lettuce Collection. Wageningen, Centre for Genetic Resources. 1990. P. 2–5.
28. Bushman BS, Scholte AA, Cornish K et al. Identification and comparison of natural rubber from two *Lactuca* species. *Phytochemistry*. 2006. 67(23). 2590–2596. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.09.012
29. Byrdwell WC, Kubzdela N, Goldschmidt R. Changes in compositions of galactolipids, triacylglycerols, and tocopherols of lettuce varieties (*Lactuca sativa* L.) with type, age, and light source. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2021. 100. 103631. doi: 10.1016/j.jfca.2020.103631

30. Campanelli G, Canali S. Crop production and environmental effects in conventional and organic vegetable farming systems: the case of a long-term experiment in Mediterranean conditions (Central Italy). *Journal of Sustainable Agriculture*. 2012. 36. 599–619. doi: 10.1080/10440046.2011.646351
31. Cao S, Sawettalake N, Shen L. Gapless genome assembly and epigenetic profiles reveal gene regulation of whole-genome triplication in lettuce. *Gigascience*. 2024. 13. giae043. doi: 10.1093/gigascience/giae043
32. Cao S, Sawettalake N, Shen L. *Lactuca* super-pangenome provides insights into lettuce genome evolution and domestication. *Nat Commun*. 2025. 16(1). 7257. doi: 10.1038/s41467-025-62641-w
33. Carnat A, Fraisse D, Lamaison JL et al. Characterisation and variation of antioxidant micronutrients in lettuce (*Lactuca sativa* folium). *Journal Science Food Agriculture*. 2004. 84. 2061–2069. doi: 10.1002/jsfa.1916
34. Carotti L, Graamans L, Puksic F et al. Plant factories are heating up: Hunting for the best combination of light intensity, air temperature and root-zone temperature in lettuce production. *Frontiers in Plant Science*. 2021. 11. 592171. doi: 10.3389/fpls.2020.592171
35. Carter S, Shackley S, Sohi S et al. The impact of biochar application on soil properties and plant growth of pot grown lettuce (*Lactuca sativa*) and cabbage (*Brassica chinensis*). *Agronomy*. 2013. 3(2). 404–418. doi: 10.3390/agronomy3020404
36. Chakrabarty R, Qu Y, Ro DK. Silencing the lettuce homologs of small rubber particle protein does not influence natural rubber biosynthesis in lettuce (*Lactuca sativa*). *Phytochemistry*. 2015. 113. 121–129. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.12.003
37. Chaudhary S. Vitamin K – The ignorant nutrient. *Int. J. Clin. Biomed. Res*. 2015. 2. 24–25.
38. Cheng DM, Pogrebnyak N, Kuhn P et al. Polyphenol-rich rutgers scarlet lettuce improves glucose metabolism and liver lipid accumulation in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Nutrition*. 2014. 30. 52–58. doi: 10.1016/j.nut.2014.02.022
39. Chun J, Lee J, Ye L et al. Tocopherol and tocotrienol contents of raw and processed fruits and vegetables in the United States diet. *J. Food Compos. Anal*. 2006. 19. 196–204. doi:10.1016/j.jfca.2005.08.001
40. Cornish K. Biochemistry of natural rubber, a vital raw material, emphasizing biosynthetic rate, molecular weight and compartmentalization, in evolutionarily divergent plant species. *Natural Product Reports*. 2001. 18(2). 182–189. doi: 10.1039/a902191d
41. Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*. 2010. 15. 7313–7352. doi: 10.3390/molecules15107313
42. Darqui FS, Radonic LM, Beracochea VC et al. Peculiarities of the transformation of Asteraceae family species: the cases of sunflower and lettuce. *Frontiers Plant Science*. 2021. 12. 767459. doi: 10.3389/fpls.2021.767459
43. De Vries IM. Origin and domestication of *Lactuca sativa* L. *Genetic Resources and Crop Evolution*. 1997. 44(2). 165–174.
44. Dembinska-Kiec A, Mykkänen O, Kiec-Wilk B et al. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br. J. Nutr*. 2008. 99. ES109–ES117. doi: 10.1017/S000711450896579X
45. Dewhirst RA, Fry SC. The oxidation of dehydroascorbic acid and 2,3-diketogulonate by distinct reactive oxygen species. *Biochem. J*. 2018. 475. 3451–3470. doi: 10.1042/BCJ20180688
46. Doležalová I, Křístková E, Lebeda A et al. Description of morphological characters of wild *Lactuca* L. spp. genetic resources (English-Czech version). *Hort. Sci*. 2002. 29(2). 56–83. doi: 10.17221/4461-HORTSCI
47. Eigenbrod F, Gonzalez P, Dash J et al. Vulnerability of ecosystems to climate change moderated by habitat intactness. *Global Change Biology*. 2015. V. 21(1). P. 275–286. doi: 10.1111/gcb.12669
48. FAO (Food and Agriculture Organization). FAOSTAT. Crops and livestock products. 2019. [WWW Document]. URL <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL> (accessed 2.21.22).
49. FAOSTAT. Statistics Division, Crops, Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2015.
50. Feráková V. The Genus *Lactuca* L. in Europe. *Komenský University Press, Bratislava (Czechoslovakia)*. 1977.
51. Fernando R, Pinto M, Pathmeswaran A. Goitrogenic food and prevalence of goitre in Sri Lanka. *Int. J. Intern. Med*. 2012. 1. 17–20. doi: 10.5923/j.ijim.20120103.02
52. Food IM, Board N. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. *National Academy Press: Washington, DC. USA*. 2005.
53. Foteinis S, Chatzisytheon E. Life cycle assessment of organic versus conventional agriculture. A case study of lettuce cultivation in Greece. *Journal Cleaner Production*. 2016. 112. 2462–2471. doi: 10.1016/j.jclepro.2015.09.075
54. Funda Y, Alanyalı F. Molecular characterization of some Lettuce samples (*Lactuca sativa*) grown in Turkey using simple sequence repeat (SSR). *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*. 2022. 75.(3). 458–466. doi: 10.7546/CRABS.2022.03.17

55. Funk VA, Bayer RJ, Keeley S et al. Everywhere but Antarctica: using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae. *Biologiske Skrifter*. 2005. 55. 343–374.
56. Gan Y, Azlan A. Antioxidant properties of selected varieties of lettuce (*Lactuca sativa* L.) commercially available in Malaysia. *Int. Food Res. J.* 2016. 23. 2357–2362.
57. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res.* 2009. 58. 537–552. doi: 10.1007/s00011-009-0037-3
58. Gazula A, Kleinhenz MD, Scheerens JC et al. Anthocyanin levels in nine lettuce (*Lactuca sativa*) cultivars: Influence of planting date and relations among analytic, instrumented, and visual assessments of color. *HortScience*. 2007. 42(2). 232–238. doi: 10.21273/HORTSCI.42.2.232
59. George RAT. Vegetable seed production. Wallingford: CAB International. 1999. 336 p. doi: 10.1017/S0021859601218759
60. Greenwood MJ, Hunt GL, McDowell JM. Migration and employment change: Empirical evidence on the spatial and temporal dimensions of the linkage. *J. Reg. Sci.* 1986. 26. 223–234.
61. Grulich V. *Lactuca* L. In: SLAVÍK B., ŠTĚPÁNKOVÁ J. (eds), Květena české republiky 7. Praha, Academia. 2004. 487–497.
62. Guo H, Xia M, Zou T et al. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1. *J. Nutr. Biochem.* 2012. 23. 349–360. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.013
63. Guo Z, Li B, Du J et al. LettuceGDB: The community database for lettuce genetics and omics. *Plant Commun.* 2023. 4(1). 100425. doi: 10.1016/j.xplc.2022.100425.
64. Harlan JR, de Wet MJ. Towards a rational classification of cultivated plants. *Taxon*. 1986. 20. 509–551.
65. Hassan IA, Basahi JM. Assessing roadside conditions and vehicular emissions using roadside lettuce plants. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2013. 22(2). 387–393.
66. HCC (Hellenic Competition Commission). Report on the sector inquiry into fresh fruits and vegetables. 2013.
67. Hedges L, Lister C. Nutritional attributes of salad vegetables. *Crop and Food Research Confidential Report*. 2005. No. 1473. 1–29.
68. Heimler D, Isolani L, Vignolini P et al. Polyphenol content and antioxidative activity in some species of freshly consumed salads. *J. Agric. Food Chem.* 2007. 55. 1724–1729. doi: 10.1021/jf0628983
69. Hodges DM; Forney CF. Postharvest ascorbate metabolism in two cultivars of spinach differing in their senescence rates. *J. Am. Soc. Hort. Sci.* 2003. 128. 930–935. doi: 10.21273/JASHS.128.6.0930
70. Hyten DL, Song Q, Zhu Y et al. Impacts of genetic bottlenecks on soybean genome diversity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2006. 103. 16666–16671. doi: 10.1073/pnas.0604379103
71. Idelbe A, Obead H, Baladiah R. Evaluation of the response of some lettuce cultivars to growth, production, and quality indicators using hydroponic systems. *Future of Food: Journal on Food, Agriculture and Society*. 2023. 11(5). 1–17. doi: 10.17170/kobra-202307218421
72. Izquierdo Díaz M, Holm PE, Barrio-Parra F et al. Urban allotment gardens for the biomonitoring of atmospheric trace element pollution. *Journal of environmental quality*. 2019. 48(2). 518–525. doi: 10.2134/jeq2018.06.0232
73. Kabir MSH, Hossain MM, Kabir MI et al. Phytochemical screening, antioxidant, thrombolytic, alpha-amylase inhibition and cytotoxic activities of ethanol extract of *Steudnera colocasifolia* K. Koch leaves. *J. Young Pharm.* 2016. 8. 391–397. doi: 10.5530/jyp.2016.4.15
74. Kanamoto H, Yamashita A, Asao H et al. Efficient and stable transformation of *Lactuca sativa* L. cv. Cisco (lettuce) plastids. *Transgenic Research*. 2006. 15(2). 205–217. doi: 10.1007/s11248-005-3997-2.
75. Khachik F. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. *Pure Appl. Chem.* 2006. 78. 1551–1557. doi: 10.1351/pac200678081551
76. Křístková E, Doležalová I, Lebeda A et al. Description of morphological characters of lettuce (*Lactuca sativa* L.) genetic resources. *Horticultural Science*. 2008. 35(3). 113–129.
77. Kulshreshtha K, Rai A, Mohanty CS et al. Particulate pollution mitigating ability of some plant species. *International Journal of Environmental Research*. 2009. 3(1). 137–142. doi: 10.22059/ijer.2009.42
78. Kuluev B, Uteulin K, Bari G et al. Molecular genetic research and genetic engineering of *Taraxacum kok-saghyz* L.E. Rodin. *Plants*. 2023. 12. 1621. doi: 10.3390/plants12081621
79. Kuluev BR, Chemeris DA, Gerashchenkov GA et al. Pangenomics of plants. *Biomics*. 2025. 17(1). 42–64. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2025-4
80. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.* 2019. 24. e00370. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00370

81. Lebeda A, Doležalová I, Feráková V et al. Geographical distribution of wild *Lactuca* species (Asteraceae, Lactuceae). *The Botanical Review*. 2004. 70. 328–356. doi: 10.1663/0006-8101(2004)070[0328:GDOWLS]2.0.CO;2
82. Lebeda A, Doležalová I, Křístková E et al. Morphological and developmental characteristics of *Lactuca serriola* germplasm originating from Europe. In *summaries and program of 17th international lettuce and leafy vegetable conference*. Montreal-Longueuil. Agriculture and Agri-Food Canada. 2004a. P. 28–29 (Abstract).
83. Lebeda A, Křístková E, Kitner M et al. Research gaps and challenges in the conservation and use of North American wild lettuce germplasm. *Crop Science*. 2019. 59(6). 2337–2356. doi: 10.2135/CROPSCI2019.05.0350
84. Lebeda A, Pink DAC, Astley D. Aspects of the interactions between wild *Lactuca* spp. and related genera and lettuce downy mildew (*Bremia lactucae*). In book: *Advances in Downy Mildew Research*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher. 2002. 85–118. doi: 10.1007/0-306-47914-1_3
85. Lebeda A, Ryder EJ, Grube R et al. Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement series. In: Singh R, editor. *Lettuce (Asteraceae; Lactuca spp)* Boca Raton: CRC Press. 2007. 3. 377–472.
86. Lehmann J, Gaunt J, Rondon M. Bio-char sequestration in terrestrial ecosystems—a review. *Mitigation and adaptation strategies for global change*. 2006. 11(2). 403–427. doi: 10.1007/s11027-005-9006-5
87. Lelivelt CL, McCabe MS, Newell CA et al. Stable plastid transformation in lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Plant Molecular Biology*. 2005. 58(6). 763–774. doi: 10.1007/s11103-005-7704-8
88. Li Z, Zhang Y, Liu T et al. Analysis of regulatory networks provides new insights into the mechanism of rubber synthesis in *Lactuca serriola*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025. 305(1). 141077. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141077.
89. Llorach R, Martínez-Sánchez A, Tomás-Barberán FA et al. Characterisation of polyphenols and antioxidant properties of five lettuce varieties and escarole. *Food Chem*. 2008. 108. 1028–1038. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.11.03
90. López A, Fenoll J, Hellín P et al. Cultivation approach for comparing the nutritional quality of two pepper cultivars grown under different agricultural regimes. *LWT – Food Science Technology*. 2014. 58. 299–305. doi: 10.1016/j.lwt.2014.02.048
91. Lu H, Hu J, Kwon SJ. Association analysis of bacterial leaf spot resistance and SNP markers derived from expressed sequence tags (ESTs) in lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Mol. Breeding*. 2014. 34. 997–1006. doi: 10.1007/s11032-014-0092-5
92. Maiani G, Periago Castón MJ, Catasta G et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009. 53. S194–S218. doi: 10.1002/mnfr.200800053
93. Malkhasyan AB. Quality and yield of lettuce varieties in the Pskov region. *Izvestiya of Velikiye Luki State Agricultural Academy*. 2017. No. 2. 13–18.
94. Mampholo B.M., Maboko M.M., Soundy P., Sivakumar D. Phytochemicals and overall quality of leafy lettuce (*Lactuca sativa* L.) varieties grown in closed hydroponic system. *J. Food Qual*. 2016. V. 39. P. 805–815. doi: 10.1111/jfq.12234
95. Markert B, Wuenschmann S, Fraenzle S et al. Bioindication of atmospheric trace metals—with special references to megacities. *Environmental Pollution*. 2011. 159(8-9). 1991–1995. doi: 10.1016/j.envpol.2011.02.009
96. Matniyazov RT, Kuluev AR, Baymiev AnKh et al. T2T genomes of higher plants. *Biomcs*. 2025. 17(1). 65-76. doi: 10.31301/22216197.bmcs.2025-5
97. Matvieieva NA, Vasylenko MY, Shakhovskiy AM et al. Agrobacterium-mediated transformation of lettuce (*Lactuca sativa* L.) with genes coding bacterial antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cytology and Genetics*. 2009. 43(2). 94–98. doi: 10.3103/S0095452709020042
98. Mazier M, Maisonneuve B, Bellec Y et al. Interest for protoplasts in lettuce breeding. *Eucarpia Leafy Vegetables '99. Proceedings of the Eucarpia Meeting on Leafy Vegetables Genetics and Breeding*. Olomouc, Palacký University. 1999. 239–244.
99. Medina-Lozano I, Bertolin JR, Plieske J et al. Studies of genetic diversity and genome - wide association for vitamin C content in lettuce (*Lactuca sativa* L.) using high-throughput SNP arrays. *The Plant Genome*. 2024. 17(4). e20518. doi: 10.1002/tpg2.20518
100. Michelmore R, Marsh E, Seely S et al. Transformation of lettuce (*Lactuca sativa*) mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Plant Cell Reports*. 1987. 6. 439–442. doi: 10.1007/BF00272777
101. Mikel MA. Genealogy of contemporary North American Lettuce. *HortScience*. 2007. 42(3). 489–493.
102. Mou B. Genetic variation of beta-carotene and lutein contents in lettuce. *J. Am. Soc. Hortic. Sci*. 2005. 130. 870–876. doi: 10.21273/JASHS.130.6.870
103. Mou B. Mutations in lettuce improvement. *Internat. J. Plant Genomics*. 2011. 2011(1). 723518. doi: 10.1155/2011/723518
104. Nazarova VV, Nadtochiy LA, Demchenko VA et al. Optimization of process of cultivation of lettuce (*Lactuca*

- sativa* L.) hydroponic method. *Scientific Technical Volga Region Bulletin*. 2019. No. 1. 122–125.
105. Nicolle C, Cardinault N, Gueux E et al. Health effect of vegetable-based diet: Lettuce consumption improves cholesterol metabolism and antioxidant status in the rat. *Clin. Nutr.* 2004. 23. 605–614. doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.009
106. Nishimura N, Taniguchi Y, Kiriyama S. Plasma cholesterol-lowering effect on rats of dietary fiber extracted from immature plants. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000. 64. 2543–2551. doi: 10.1271/bbb.64.2543
107. Oladimeji AV, Kumar A.B. Therapeutic profile of lettuce: Leafy vegetable for moderate consumption (A review). *Internat. J. Advan. Biochem. Res.* 2023. SP-7(2). 254–258. doi: 10.33545/26174693.2023.v7.i2Sd.218
108. Ozgen S, Sekerci S. Effect of leaf position on the distribution of phytochemicals and antioxidant capacity among green and red lettuce cultivars. *Span. J. Agric. Res.* 2011. 9(3). 801–809. doi: 10.5424/sjar/20110903-472-10
109. Park S, Kumar P, Shi A et al. Population genetics and genome-wide association studies provide insights into the influence of selective breeding on genetic variation in lettuce. *Plant Genome*. 2021. 14. e20086. doi: 10.1002/tpg2.20086
110. Pink DAC, Keane EM. Lettuce: *Lactuca sativa* L. *Genetic Improvement of Vegetable Crops*. Pergamon Press. Ltd. 1993. 543–571.
111. Proteggente AR, Pannala AS, Paganga G et al. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition. *Free Radic. Res.* 2002. 36. 217–233. doi: 10.1080/10715760290006484
112. Ram SS, Majumder S, Chaudhuri P et al. A review on air pollution monitoring and management using plants with special reference to foliar dust adsorption and physiological stress responses. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2015. 45(23). 2489–2522. doi: 10.1080/10643389.2015.1046775
113. Rauscher G, Simko I. Development of genomic SSR markers for fingerprinting lettuce (*Lactuca sativa* L.) cultivars and mapping genes. *BMC Plant Biology*. 2013. 13(1). 11. doi: 10.1186/1471-2229-13-11
114. Romero-Gómez M, Audsley E, Suárez-Rey EM. Life cycle assessment of cultivating lettuce and escarole in Spain. *J. Cleaner Production*. 2014. 73. 193–203. doi: 10.1016/j.jclepro.2013.10.053
115. Romero-Gómez M, Suárez-Rey EM, Antón A et al. Environmental impact of screenhouse and open-field cultivation using a life cycle analysis: the case study of green bean production. *J. Cleaner Production*. 2013. 28. 63–69. doi: 10.1016/j.jclepro.2011.07.006
116. Rothwell A, Ridoutt B, Page G et al. Environmental performance of local food: trade-offs and implications for climate resilience in a developed city. *J. Cleaner Production*. 2015. 114. 420–430. doi: 10.1016/j.jclepro.2015.04.096
117. Rubatzky VE, Yamaguchi M. *World Vegetables*. 1997. New York: Chapman & Hall. 843 p.
118. Saini R, Manoj P, Shetty N et al. Dietary iron supplements and *Moringa oleifera* leaves influence the liver hepcidin messenger RNA expression and biochemical indices of iron status in rats. *Nutr. Res.* 2014. 34. 630–638. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.003
119. Saini RK, Shang XM, Ko EY et al. Stability of carotenoids and tocopherols in ready-to-eat baby-leaf lettuce and salad rocket during low-temperature storage. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2016. 67. 489–495. doi: 10.3109/09637486.2016.1172059
120. Santamaria P. Nitrate in vegetables: Toxicity, content, intake and EC regulation. *J. Sci. Food Agric.* 2006. 86. 10–17. doi: 10.1002/jsfa.2351
121. Santos J, Oliva-Teles M, Delerue-Matos C et al. Multi-elemental analysis of ready-to-eat “baby leaf” vegetables using microwave digestion and high-resolution continuum source atomic absorption spectrometry. *Food Chem.* 2014. 151. 311–316. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.083
122. Savvas D. Hydroponics: a modern technology supporting the application of integrated crop management in greenhouse. *Agriculture*. 2003. 1. 80–86. doi: 10.1234/4.2003.320
123. Shi M, Gu J, Wu H et al. Phytochemicals, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits in lettuce – A comprehensive review. *Antioxidants*. 2022. 11(6). 1158. doi: 10.3390/antiox11061158
124. Shiina T, Hosokawa D, Roy P et al. Life cycle inventory analysis of leafy vegetables grown in two types of plant factories. *Acta Horticulturae*. 2011. 919. 115–122. doi: 10.17660/ActaHortic.2011.919.14
125. Sinha K, Khare V. Review on: Antinutritional factors in vegetable crops. *Pharma Innov. J.* 2017. 6. 353–358.
126. Soetan K, Olaiya C, Oyewole O. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants – A review. *Afr. J. Food Sci.* 2010. 4. 200–222.
127. Sukhareva AS, Kuluev BR. DNA markers for genetic analysis of cultivated plant varieties. *Biomics*. 2018. 10(1). 69–84. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-15
128. Sularz O, Koronowicz A, Smoleń S et al. Anti- and pro-oxidant potential of lettuce (*Lactuca sativa* L.) biofortified with iodine by KIO₃, 3,5-iodo- and 3,5-diiodosalicylic acid in human gastrointestinal cancer cell

- lines. *RSC Adv.* 2021. 11. 27547–27560. doi: 10.1039/D1RA04679A
129. Survase SA, Bajaj IB, Singhal RS. Biotechnological production of vitamins. *Food Technol. Biotechnol.* 2006. 44. 381–396.
130. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: Implications for dietary planning and food preservation. *Br. J. Nutr.* 2002. 87. 55–59. doi: 10.1079/BJN2001483
131. Szymańska R, Kruk J. Tocopherol content and isomers' composition in selected plant species. *Plant Physiol. Biochem.* 2008. 46. 29–33. doi: 10.1016/j.plaphy.2007.10.009
132. Takahashi M. ζ potential of microbubbles in aqueous solutions: electrical properties of the gas – water interface. *The Journal of Physical Chemistry B.* 2005. 109(46). 21858–21864. doi: 10.1021/jp0445270
133. Thanopoulos C. Organic cultivation techniques of leafy vegetables: 1. Lettuce (in Greek), Lettuce organic cultivation techniques, Organic.Edunet ed. Agricultural University of Athens. AUA. 2008.
134. Trojanowska A. Lettuce, *lactuca* sp., as a medicinal plant in polish publications of the 19th century. *Kwartalnik Historii Nauki i Techniki.* 2005. 50(3-4). 123-134.
135. Turkmen N, Poyrazoglu ES, Sari F et al. Effects of cooking methods on chlorophylls, pheophytins and colour of selected green vegetables. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2006. 41. 281–288. doi: 10.1111/j.1365-2621.2005.01061.x
136. Uzu G, Sobanska S, Sarret G et al. Foliar lead uptake by lettuce exposed to atmospheric fallouts. *Environmental Science Technology.* 2010. 44(3). 1036–1042. doi: 10.1021/es902190u
137. van Workum DM, Mehrem SL, Snoek BL et al. *Lactuca* super-pangenome reduces bias towards reference genes in lettuce research. *BMC Plant Biol.* 2024. 24(1). 1019. doi: 10.1186/s12870-024-05712-2
138. Verwaaijen B, Wibberg D, Nelkner J et al. Assembly of the *Lactuca sativa*, L. cv. Tizian draft genome sequence reveals differences within major resistance complex 1 as compared to the cv. Salinas reference genome. *J. Biotechnol.* 2018. 267. 12–18. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.12.021
139. Viacava GE, Roura SI, López-Márquez DM et al. Polyphenolic profile of butterhead lettuce cultivar by ultrahigh performance liquid chromatography coupled online to UV-visible spectrophotometry and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Food. Chem.* 2018. 260. 239-273. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.03.151
140. Vorobyov MV, Dyikanova ME, Terekhova VI et al. The influence of the growing period on the productivity of lettuce harvest in the open ground conditions of the Moscow region. *The Bulletin of Michurinsk State Agrarian University.* 2023. No. 1(72). 34–38.
141. Wang C, Riedl KM, Schwartz SJ. Fate of folates during vegetable juice processing – deglutamylation and interconversion. *Food Res. Int.* 2013. 53. 440–448. doi: 10.1016/j.foodres.2013.05.011
142. Warming M, Hansen MG, Holm PE et al. Does intake of trace elements through urban gardening in Copenhagen pose a risk to human health? *Environ. Pollution.* 2015. 202. 17–23. doi:10.1016/j.envpol.2015.03.011
143. Wei T, van Treuren R, Liu X et al. Whole-genome resequencing of 445 *Lactuca* accessions reveals the domestication history of cultivated lettuce. *Nat Genet.* 2021. 53(5). 752–760. doi: 10.1038/s41588-021-00831-0
144. Whitaker TW. Salads for everyone: A look at the lettuce plant. *Economic Botany.* 1969. 23(3). 261–264.
145. Wikifarmer Library. 2021. How to grow lettuce – lettuce complete growing guide from seeding to harvesting [WWW Document]. Wikifarmer. URL <https://wikifarmer.com/how-to-grow-lettuce-lettuce-complete-growing-guide-from-seeding-to-harvesting/> (accessed 3.27.23).
146. Xu F, Wang Q, Haji AA. Analysis of essential oil extracted from *Lactuca sativa* seeds growing in Xinjiang by GC-MS. *Zhong Yao Cai.* 2011. 34(12). 1887–1891.
147. Yadava R.N., Jharbade J. New antibacterial triterpenoid saponin from *Lactuca scariola*. *Fitoterapia.* 2008. V. 79(4). P. 245–249. doi: 10.1016/j.fitote.2007.11.028
148. Zhang B, Xue Y, Liu X et al. A near-complete chromosome-level genome assembly of looseleaf lettuce (*Lactuca sativa* var. *crispa*). *Sci Data.* 2024. 11(1). 961. doi: 10.1038/s41597-024-03830-y
149. Zhang L, Su W, Tao R et al. RNA sequencing provides insights into the evolution of lettuce and the regulation of flavonoid biosynthesis. *Nature communications.* 2017. 8(1). 2264. doi: 10.1038/s41467-017-02445-9
150. Zhao X, Carey EE, Young JE et al. Influences of organic fertilization, high tunnel environment, and postharvest storage on phenolic compounds in lettuce. *HortScience.* 2007. 42. 71–76.
151. Zohary D. The wild genetic resources of cultivated lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Euphytica.* 1991. 53. 31–35.

References

1. Adhikari S, Struwig M, Siebert SJ. Identifying common trees and herbaceous plants to mitigate particulate matter pollution in a semi-arid mining region of South Africa. *Climate.* 2022. 11(1). 9. doi: 10.3390/cli11010009

2. Aletor V. Allelochemicals in plant foods and feedingstuffs: 1. Nutritional, biochemical and physiopathological aspects in animal production. *Veterinary Human Toxicology*. 1993. 35. 57–67.
3. Alromian FM. Effect of type of compost and application rate on growth and quality of lettuce plant. *J. Plant Nutrition*. 2020. 43(18). 2797–2809. doi: 10.1080/01904167.2020.1793185
4. Altunkaya A, Becker EM, Gökmen V et al. Antioxidant activity of lettuce extract (*Lactuca sativa*) and synergism with added phenolic antioxidants. *Food Chemistry*. 2009. 115. 163–168.
5. An G, Qi Y, Zhang W et al. *LsNRL4* enhances photosynthesis and decreases leaf angles in lettuce. *Plant Biotechnol J*. 2022. 20. 1956–1967. doi: 10.1111/pbi.13878
6. Asheri M, Farokhzad A, Naghavi MR et al. Methyl jasmonate improves rubber production and quality in *Lactuca serriola*. *Scientific Reports*. 2024. 14. 26837. doi: 10.1038/s41598-024-78065-3
7. Augustsson ALM, Uddh-Söderberg TE, Hogmalm KJ et al. Metal uptake by homegrown vegetables – the relative importance in human health risk assessments at contaminated sites. *Environmental Research*. 2015. 138. 181–190. doi: 10.1016/j.envres.2015.01.020
8. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: Studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E–deficient mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. 71. 1062–1076. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1062
9. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Crozier A et al. Total phenol, flavonoid, proanthocyanidin and vitamin C levels and antioxidant activities of Mauritian vegetables. *J. Sci. Food Agriculture*. 2004. 84. 1553–1561. doi: 10.1002/jsfa.1820
10. Baslam M, Morales F, Garmendia I et al. Nutritional quality of outer and inner leaves of green and red pigmented lettuces (*Lactuca sativa* L.) consumed as salads. *Scientia Horticulturae*. 2013. 151. 103–111. doi: 10.1016/j.scienta.2012.12.023
11. Besharat S, Besharat M, Jabbari A. Wild lettuce (*Lactuca virosa*) toxicity. *BMJ Case Rep*. 2009. 2009. bcr06.2008.0134. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0134
12. Blanusa T, Fantozzi F, Monaci F et al. Leaf trapping and retention of particles by holm oak and other common tree species in Mediterranean urban environments. *Urban Forestry & Urban Greening*. 2015. 14(4). 1095–1101. doi: 10.1016/j.ufug.2015.10.004
13. Boukema IW, Hazekamp Th, Hintum ThJL et al. The CGN Collection Reviews: The CGN Lettuce Collection. Wageningen, Centre for Genetic Resources. 1990. P. 2–5.
14. Bushman BS, Scholte AA, Cornish K et al. Identification and comparison of natural rubber from two *Lactuca* species. *Phytochemistry*. 2006. 67(23). 2590–2596. doi: 10.1016/j.phytochem.2006.09.012
15. Byrdwell WC, Kubzdela N, Goldschmidt R. Changes in compositions of galactolipids, triacylglycerols, and tocopherols of lettuce varieties (*Lactuca sativa* L.) with type, age, and light source. *J. Food Composition Analysis*. 2021. 100. 103631. doi: 10.1016/j.jfca.2020.103631
16. Campanelli G, Canali S. Crop production and environmental effects in conventional and organic vegetable farming systems: the case of a long-term experiment in Mediterranean conditions (Central Italy). *J. Sustainable Agriculture*. 2012. 36. 599–619. doi: 10.1080/10440046.2011.646351
17. Cao S, Sawettalake N, Shen L. Gapless genome assembly and epigenetic profiles reveal gene regulation of whole-genome triplication in lettuce. *Gigascience*. 2024. 13. giae043. doi: 10.1093/gigascience/giae043
18. Cao S, Sawettalake N, Shen L. *Lactuca* super-pangenome provides insights into lettuce genome evolution and domestication. *Nat Commun*. 2025. 16(1). 7257. doi: 10.1038/s41467-025-62641-w
19. Carnat A, Fraisse D, Lamaison JL et al. Characterisation and variation of antioxidant micronutrients in lettuce (*Lactuca sativa* folium). *J. Science Food Agriculture*. 2004. 84. 2061–2069. doi: 10.1002/jsfa.1916
20. Carotti L, Graamans L, Puksic F et al. Plant factories are heating up: Hunting for the best combination of light intensity, air temperature and root-zone temperature in lettuce production. *Frontiers Plant Science*. 2021. 11. 592171. doi: 10.3389/fpls.2020.592171
21. Carter S, Shackley S, Sohi S et al. The impact of biochar application on soil properties and plant growth of pot grown lettuce (*Lactuca sativa*) and cabbage (*Brassica chinensis*). *Agronomy*. 2013. 3(2). 404–418. doi: 10.3390/agronomy3020404
22. Chakrabarty R, Qu Y, Ro DK. Silencing the lettuce homologs of small rubber particle protein does not influence natural rubber biosynthesis in lettuce (*Lactuca sativa*). *Phytochemistry*. 2015. 113. 121–129. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.12.003
23. Chaudhary S. Vitamin K – The ignorant nutrient. *Int. J. Clin. Biomed. Res*. 2015. 2. 24–25.
24. Cheng DM, Pogrebnyak N, Kuhn P et al. Polyphenol-rich rutgers scarlet lettuce improves glucose metabolism and liver lipid accumulation in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Nutrition*. 2014. 30. 52–58. doi: 10.1016/j.nut.2014.02.022
25. Chun J, Lee J, Ye L et al. Tocopherol and tocotrienol contents of raw and processed fruits and

- vegetables in the United States diet. *J. Food Compos. Anal.* 2006. 19. 196–204. doi:10.1016/j.jfca.2005.08.001
26. Cornish K. Biochemistry of natural rubber, a vital raw material, emphasizing biosynthetic rate, molecular weight and compartmentalization, in evolutionarily divergent plant species. *Natural Product Reports*. 2001. 18(2). 182–189. doi: 10.1039/a902191d
27. Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*. 2010. 15. 7313–7352. doi: 10.3390/molecules15107313
28. Dalke IV, Zakhoshy IG, Malyshev RV et al. The yield of the salad line when using LED lights in winter greenhouses in the north. *Vegetable Crops of Russia*. 2017. (3). 38-41. (In Russian)
29. Darqui FS, Radonic LM, Beracochea VC et al. Peculiarities of the transformation of Asteraceae family species: the cases of sunflower and lettuce. *Frontiers Plant Science*. 2021. 12. 767459. doi: 10.3389/fpls.2021.767459
30. De Vries IM. Origin and domestication of *Lactuca sativa* L. *Genetic Resources and Crop Evolution*. 1997. 44(2). 165–174.
31. Dembinska-Kiec A, Mykkänen O, Kiec-Wilk B et al. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br. J. Nutr.* 2008. 99. ES109–ES117. doi: 10.1017/S000711450896579X
32. Dewhirst RA, Fry SC. The oxidation of dehydroascorbic acid and 2,3-diketogulonate by distinct reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2018. 475. 3451–3470. doi: 10.1042/BCJ20180688
33. Doležalová I, Křístková E, Lebeda A et al. Description of morphological characters of wild *Lactuca* L. spp. genetic resources (English-Czech version). *Hort. Sci.* 2002. 29(2). 56–83. doi: 10.17221/4461-HORTSCI
34. Dyikanova ME, Ozherelkov VV. The effect of organic preparations on the growth and development of lettuce of the exact leaf variety. *Science and Education*. 2023. 6(2). (In Russian)
35. Eigenbrod F, Gonzalez P, Dash J et al. Vulnerability of ecosystems to climate change moderated by habitat intactness // *Global Change Biology*. 2015. V. 21(1). P. 275–286. doi: 10.1111/gcb.12669
36. FAO (Food and Agriculture Organization). FAOSTAT. Crops and livestock products. 2019. [WWW Document]. URL <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL> (accessed 2.21.22).
37. FAOSTAT. Statistics Division, Crops, Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2015.
38. Feráková V. The Genus *Lactuca* L. in Europe. *Komenský University Press*, Bratislava (Czechoslovakia). 1977.
39. Fernando R, Pinto M, Pathmeswaran A. Goitrogenic food and prevalence of goitre in Sri Lanka. *Int. J. Intern. Med.* 2012. 1. 17–20. doi: 10.5923/j.ijim.20120103.02
40. Food IM, Board N. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. *National Academy Press*: Washington, DC. USA. 2005.
41. Foteinis S, Chatzisytheon E. Life cycle assessment of organic versus conventional agriculture. A case study of lettuce cultivation in Greece. *J. Cleaner Production*. 2016. 112. 2462–2471. doi: 10.1016/j.jclepro.2015.09.075
42. Funda Y, Alanyalı F. Molecular characterization of some Lettuce samples (*Lactuca sativa*) grown in Turkey using simple sequence repeat (SSR). *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*. 2022. 75.(3). 458–466. doi: 10.7546/CRABS.2022.03.17
43. Funk VA, Bayer RJ, Keeley S et al. Everywhere but Antarctica: using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae. *Biologiske Skrifter*. 2005. 55. 343–374.
44. Gan Y, Azlan A. Antioxidant properties of selected varieties of lettuce (*Lactuca sativa* L.) commercially available in Malaysia. *Int. Food Res. J.* 2016. 23. 2357–2362.
45. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res.* 2009. 58. 537–552. doi: 10.1007/s00011-009-0037-3
46. Garshin MV, Kartuha AI, Kuluev BR. *Taraxacum kok-saghyz*: cultivation features and perspectives of introduction to modern production. *Biomics*. 2016. 8(4). 323-333. (In Russian)
47. Gazula A, Kleinhenz MD, Scheerens JC et al. Anthocyanin levels in nine lettuce (*Lactuca sativa*) cultivars: Influence of planting date and relations among analytic, instrumented, and visual assessments of color. *HortScience*. 2007. 42(2). 232–238. doi: 10.21273/HORTSCI.42.2.232
48. George RAT. Vegetable seed production. Wallingford: CAB International. 1999. 336 p. doi: 10.1017/S0021859601218759
49. Gorkin AP. Biology: A modern illustrated encyclopedia. Salad section / Ch. Ed. by Gorkin AP. Moscow: Rosman. 2006. 560 p. (In Russian)
50. Greenwood MJ, Hunt GL, McDowell JM. Migration and employment change: Empirical evidence on the spatial and temporal dimensions of the linkage. *J. Reg. Sci.* 1986. 26. 223–234.
51. Grulich V. *Lactuca* L. In: SLAVÍK B., ŠTĚPÁNKOVÁ J. (eds), Květena české republiky 7. Praha, Academia. 2004. 487–497.

52. Guo H, Xia M, Zou T et al. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1. *J. Nutr. Biochem.* 2012. 23. 349–360. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.013
53. Guo Z, Li B, Du J et al. LettuceGDB: The community database for lettuce genetics and omics. *Plant Commun.* 2023. 4(1). 100425. doi: 10.1016/j.xplc.2022.100425.
54. Harlan JR, de Wet JMJ. Towards a rational classification of cultivated plants. *Taxon.* 1986. 20. 509–551.
55. Hassan IA, Basahi JM. Assessing roadside conditions and vehicular emissions using roadside lettuce plants. *Polish J. Environm. Studies.* 2013. 22(2). 387–393.
56. HCC (Hellenic Competition Commission). Report on the sector inquiry into fresh fruits and vegetables. 2013.
57. Hedges L, Lister C. Nutritional attributes of salad vegetables. *Crop Food Res. Confidential Report.* 2005. No. 1473. 1–29.
58. Heimler D, Isolani L, Vignolini P et al. Polyphenol content and antioxidative activity in some species of freshly consumed salads. *J. Agric. Food Chem.* 2007. 55. 1724–1729. doi: 10.1021/jf0628983
59. Hodges DM; Forney CF. Postharvest ascorbate metabolism in two cultivars of spinach differing in their senescence rates. *J. Am. Soc. Hortic. Sci.* 2003. 128. 930–935. doi: 10.21273/JASHS.128.6.0930
60. Hyten DL, Song Q, Zhu Y et al. Impacts of genetic bottlenecks on soybean genome diversity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2006. 103. 16666–16671. doi: 10.1073/pnas.0604379103
61. Idelbe A, Obead H, Baladiah R. Evaluation of the response of some lettuce cultivars to growth, production, and quality indicators using hydroponic systems. *Future of Food: Journal on Food, Agriculture and Society.* 2023. 11(5). 1–17. doi: 10.17170/kobra-202307218421
62. Izquierdo Diaz M, Holm PE, Barrio-Parra F et al. Urban allotment gardens for the biomonitoring of atmospheric trace element pollution. *J. Environm. Quality.* 2019. 48(2). 518–525. doi: 10.2134/jeq2018.06.0232
63. Kabir MSH, Hossain MM, Kabir MI et al. Phytochemical screening, antioxidant, thrombolytic, alpha-amylase inhibition and cytotoxic activities of ethanol extract of *Steudnera colocasiiifolia* K. Koch leaves. *J. Young Pharm.* 2016. 8. 391–397. doi: 10.5530/jyp.2016.4.15
64. Kanamoto H, Yamashita A, Asao H et al. Efficient and stable transformation of *Lactuca sativa* L. cv. Cisco (lettuce) plastids. *Transgenic Research.* 2006. 15(2). 205–217. doi: 10.1007/s11248-005-3997-2.
65. Kaptel AP, Pyrkova EA, Naumova NL. On the nutritional value and quality requirements of salad vegetable crops. *Innovation and Food Security.* 2019. (1)(23). 7–13. doi: 10.31677/2311-0651-2019-23-1-7-13 (In Russian)
66. Karomatov ID, Aslonova MR. Lettuce is a promising medicinal plant. *Biology and Integrative Medicine.* 2018. (4)(21). 120–129. (In Russian)
67. Khachik F. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. *Pure Appl. Chem.* 2006. 78. 1551–1557. doi: 10.1351/pac200678081551
68. Kolpakov NA, Reshetnikova IM. Comparative evaluation of lettuce varieties at different growing periods on hydroponics. *Gavrish.* 2012. (6). 10–12. (In Russian).
69. Kovalchuk MV. Comparison of the effectiveness of various methods of hybridization of lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Vegetable Crops of Russia..* 2024. (5). 5–11. (In Russian)
70. Křístková E, Doležalová I, Lebeda A et al. Description of morphological characters of lettuce (*Lactuca sativa* L.) genetic resources. *Horticultural Science.* 2008. 35(3). 113–129.
71. Kulshreshtha K, Rai A, Mohanty CS et al. Particulate pollution mitigating ability of some plant species. *Intern. J. Environm. Res.* 2009. 3(1). 137–142. doi: 10.22059/ijer.2009.42
72. Kuluev B, Uteulin K, Bari G et al. Molecular genetic research and genetic engineering of *Taraxacum kok-saghyz* L.E. Rodin. *Plants.* 2023. 12. 1621. doi: 10.3390/plants12081621
73. Kuluev BR, Garafutdinov RR, Maksimov IV et al. Natural rubber, its sources and components. *Biomics.* 2015. 7(4). 224–283. (In Russian)
74. Kuluev BR, Kartukha AI, Knyazev AV et al. Experience of growing *Taraxacum hybernum* (Asteraceae). *Rastitelnye Resursy.* 2017. 53(4). 543–554. (In Russian) doi: 10.1134/S0033994619030105
75. Kuluev BR, Chemeris DA, Gerashchenkov GA et al. Pangenomics of plants. *Biomics.* 2025. 17(1). 42–64. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2025-4
76. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.* 2019. 24. e00370. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00370
77. Lebeda A, Doležalová I, Feráková V et al. Geographical distribution of wild *Lactuca* species (Asteraceae, Lactuceae). *The Botanical Review.* 2004. 70. 328–356. doi: 10.1663/0006-8101(2004)070[0328:GDOWLS]2.0.CO;2
78. Lebeda A, Doležalová I, Křístková E et al. Morphological and developmental characteristics of *Lactuca serriola* germplasm originating from Europe. *In summaries and program of 17th international lettuce and*

- leafy vegetable conference. Montreal-Longueuil. Agriculture and Agri-Food Canada. 2004a. P. 28–29 (Abstract).
79. Lebeda A, Křístková E, Kitner M et al. Research gaps and challenges in the conservation and use of North American wild lettuce germplasm. *Crop Science*. 2019. 59(6). 2337–2356. doi: 10.2135/CROPSCI2019.05.0350
80. Lebeda A, Pink DAC, Astley D. Aspects of the interactions between wild *Lactuca* spp. and related genera and lettuce downy mildew (*Bremia lactucae*). In book: *Advances in Downy Mildew Research*. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher. 2002. 85–118. doi: 10.1007/0-306-47914-1_3
81. Lebeda A, Ryder EJ, Grube R et al. Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement series. In: Singh R, editor. *Lettuce (Asteraceae; Lactuca spp)* Boca Raton: CRC Press. 2007. 3. 377–472.
82. Lehmann J, Gaunt J, Rondon M. Bio-char sequestration in terrestrial ecosystems—a review. *Mitigation and adaptation strategies for global change*. 2006. 11(2). 403–427. doi: 10.1007/s11027-005-9006-5
83. Lelivelt CL, McCabe MS, Newell CA et al. Stable plastid transformation in lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Plant Molecular Biology*. 2005. 58(6). 763–774. doi: 10.1007/s11103-005-7704-8
84. Li Z, Zhang Y, Liu T et al. Analysis of regulatory networks provides new insights into the mechanism of rubber synthesis in *Lactuca serriola*. *Intern. J. Biol. Macromolecules*. 2025. 305(1). 141077. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141077.
85. Llorach R, Martínez-Sánchez A, Tomás-Barberán FA et al. Characterisation of polyphenols and antioxidant properties of five lettuce varieties and escarole. *Food Chem*. 2008. 108. 1028–1038. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.11.03
86. López A, Fenoll J, Hellín P et al. Cultivation approach for comparing the nutritional quality of two pepper cultivars grown under different agricultural regimes. *LWT – Food Science and Technology*. 2014. 58. 299–305. doi: 10.1016/j.lwt.2014.02.048
87. Lu H, Hu J, Kwon SJ. Association analysis of bacterial leaf spot resistance and SNP markers derived from expressed sequence tags (ESTs) in lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Mol. Breeding*. 2014. 34. 997–1006. doi: 10.1007/s11032-014-0092-5
88. Maiani G, Periago Castón MJ, Catasta G et al. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res*. 2009. 53. S194–S218. doi: 10.1002/mnfr.200800053
89. Malkhasyan AB. Quality and yield of lettuce varieties in the Pskov region. *Izvestiya of Velikiye Luki State Agricultural Academy*. 2017. No. 2. 13–18.
90. Malkhasyan AB. Quality and yield of lettuce varieties in the Pskov region. *Proceedings of the Velikiye Luki State Agricultural Academy*. 2017. (2). 13–18. (In Russian)
91. Mampholo B.M., Maboko M.M., Soundy P., Sivakumar D. Phytochemicals and overall quality of leafy lettuce (*Lactuca sativa* L.) varieties grown in closed hydroponic system. *J. Food Qual*. 2016. V. 39. P. 805–815. doi: 10.1111/jfq.12234
92. Markert B, Wuenschmann S, Fraenzle S et al. Bioindication of atmospheric trace metals—with special references to megacities. *Environmental Pollution*. 2011. 159(8-9). 1991–1995. doi: 10.1016/j.envpol.2011.02.009
93. Matniyazov RT, Kuluev AR, Baymiev AnKh et al. T2T genomes of higher plants. *Biomcs*. 2025. 17(1). 65-76. doi: 10.31301/22216197.bmcs.2025-5
94. Matvieieva NA, Vasilenko MY, Shakhovskiy AM et al. Agrobacterium-mediated transformation of lettuce (*Lactuca sativa* L.) with genes coding bacterial antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cytology and Genetics*. 2009. 43(2). 94–98. doi: 10.3103/S0095452709020042
95. Mazier M, Maisonneuve B, Bellec Y et al. Interest for protoplasts in lettuce breeding. *Eucarpia Leafy Vegetables '99. Proceedings of the Eucarpia Meeting on Leafy Vegetables Genetics and Breeding*. Olomouc, Palacký University. 1999. 239–244.
96. Medina-Lozano I, Bertolin JR, Plieske J et al. Studies of genetic diversity and genome - wide association for vitamin C content in lettuce (*Lactuca sativa* L.) using high-throughput SNP arrays. *The Plant Genome*. 2024. 17(4). e20518. doi: 10.1002/tpg2.20518
97. Michelmore R, Marsh E, Seely S et al. Transformation of lettuce (*Lactuca sativa*) mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Plant Cell Reports*. 1987. 6. 439–442. doi: 10.1007/BF00272777
98. Mikel MA. Genealogy of contemporary North American Lettuce. *HortScience*. 2007. 42(3). 489–493.
99. Mou B. Genetic variation of beta-carotene and lutein contents in lettuce. *J. Am. Soc. Hortic. Sci*. 2005. 130. 870–876. doi: 10.21273/JASHS.130.6.870
100. Mou B. Mutations in lettuce improvement. *International journal of plant genomics*. 2011. 2011(1). 723518. doi: 10.1155/2011/723518
101. Nazarova VV, Nadtochiy LA, Demchenko VA et al. Optimization of the process of growing lettuce (*Lactuca sativa* L.) by the hydroponic method. *Scientific and Technical Bulletin of the Volga Region*. 2019. (1). 122-125. (In Russian)

102. Nazarova VV, Nadtochiy LA, Demchenko VA et al. Optimization of process of cultivation of lettuce (*Lactuca sativa* L.) hydroponic method. *Scientific and Technical Volga Region Bulletin*. 2019. No. 1. 122–125.
103. Nicolle C, Cardinault N, Gueux E et al. Health effect of vegetable-based diet: Lettuce consumption improves cholesterol metabolism and antioxidant status in the rat. *Clin. Nutr.* 2004. 23. 605–614. doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.009
104. Nishimura N, Taniguchi Y, Kiriyama S. Plasma cholesterol-lowering effect on rats of dietary fiber extracted from immature plants. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000. 64. 2543–2551. doi: 10.1271/bbb.64.2543
105. Oladimeji AV, Kumar A.B. Therapeutic profile of lettuce: Leafy vegetable for moderate consumption (A review). *International Journal of Advanced Biochemistry Research*. 2023. SP-7(2). 254–258. doi: 10.33545/26174693.2023.v7.i2Sd.218
106. Ozgen S, Sekerci S. Effect of leaf position on the distribution of phytochemicals and antioxidant capacity among green and red lettuce cultivars. *Span. J. Agric. Res.* 2011. 9(3). 801–809. doi: 10.5424/sjar/20110903-472-10
107. Park S, Kumar P, Shi A et al. Population genetics and genome-wide association studies provide insights into the influence of selective breeding on genetic variation in lettuce. *Plant Genome*. 2021. 14. e20086. doi: 10.1002/tpg2.20086
108. Pink DAC, Keane EM. Lettuce: *Lactuca sativa* L. *Genetic improvement of vegetable crops*. Pergamon Press. Ltd. 1993. 543–571.
109. Proteggente AR, Pannala AS, Paganga G et al. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition. *Free Radic. Res.* 2002. 36. 217–233. doi: 10.1080/10715760290006484
110. Ram SS, Majumder S, Chaudhuri P et al. A review on air pollution monitoring and management using plants with special reference to foliar dust adsorption and physiological stress responses. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2015. 45(23). 2489–2522. doi: 10.1080/10643389.2015.1046775
111. Rauscher G, Simko I. Development of genomic SSR markers for fingerprinting lettuce (*Lactuca sativa* L.) cultivars and mapping genes. *BMC Plant Biology*. 2013. 13(1). 11. doi: 10.1186/1471-2229-13-11
112. Romero-Gómez M, Audsley E, Suárez-Rey EM. Life cycle assessment of cultivating lettuce and escarole in Spain. *Journal of Cleaner Production*. 2014. 73. 193–203. doi: 10.1016/j.jclepro.2013.10.053
113. Romero-Gómez M, Suárez-Rey EM, Antón A et al. Environmental impact of screenhouse and open-field cultivation using a life cycle analysis: the case study of green bean production. *Journal of Cleaner Production*. 2013. 28. 63–69. doi: 10.1016/j.jclepro.2011.07.006
114. Rothwell A, Ridoutt B, Page G et al. Environmental performance of local food: trade-offs and implications for climate resilience in a developed city. *Journal of Cleaner Production*. 2015. 114. 420–430. doi: 10.1016/j.jclepro.2015.04.096
115. Rubatzky VE, Yamaguchi M. *World Vegetables*. 1997. New York: Chapman & Hall. 843 p.
116. Saini R, Manoj P, Shetty N et al. Dietary iron supplements and Moringa oleifera leaves influence the liver hepcidin messenger RNA expression and biochemical indices of iron status in rats. *Nutr. Res.* 2014. 34. 630–638. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.003
117. Saini RK, Shang XM, Ko EY et al. Stability of carotenoids and tocopherols in ready-to-eat baby-leaf lettuce and salad rocket during low-temperature storage. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2016. 67. 489–495. doi: 10.3109/09637486.2016.1172059
118. Santamaria P. Nitrate in vegetables: Toxicity, content, intake and EC regulation. *J. Sci. Food Agric.* 2006. 86. 10–17. doi: 10.1002/jsfa.2351
119. Santos J, Oliva-Teles M, Delerue-Matos C et al. Multi-elemental analysis of ready-to-eat “baby leaf” vegetables using microwave digestion and high-resolution continuum source atomic absorption spectrometry. *Food Chem.* 2014. 151. 311–316. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.083
120. Savvas D. Hydroponics: a modern technology supporting the application of integrated crop management in greenhouse. *Agriculture*. 2003. 1. 80–86. doi: 10.1234/4.2003.320
121. Shi M, Gu J, Wu H et al. Phytochemicals, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits in lettuce – A comprehensive review. *Antioxidants*. 2022. 11(6). 1158. doi: 10.3390/antiox11061158
122. Shiina T, Hosokawa D, Roy P et al. Life cycle inventory analysis of leafy vegetables grown in two types of plant factories. *Acta Horticulturae*. 2011. 919. 115–122. doi: 10.17660/ActaHortic.2011.919.14
123. Sinha K, Khare V. Review on: Antinutritional factors in vegetable crops. *Pharma Innov. J.* 2017. 6. 353–358.
124. Soetan K, Olaiya C, Oyewole O. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants – A review. *Afr. J. Food Sci.* 2010. 4. 200–222.
125. Sukhareva AS, Kuluev BR. DNA markers for genetic analysis of cultivated plant varieties. *Biomics*. 2018. 10(1). 69–84. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-15

126. Sularz O, Koronowicz A, Smoleń S et al. Anti- and pro-oxidant potential of lettuce (*Lactuca sativa* L.) biofortified with iodine by KIO₃, 3,5-iodo- and 3,5-diiodosalicylic acid in human gastrointestinal cancer cell lines. *RSC Adv.* 2021. 11. 27547–27560. doi: 10.1039/D1RA04679A
127. Survase SA, Bajaj IB, Singhal RS. Biotechnological production of vitamins. *Food Technol. Biotechnol.* 2006. 44. 381–396.
128. Sukhareva AS, Kuluev BR. DNA markers for genetic analysis of crops. *Biomics.* 2018. 10(1). 69–84. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018.1-15 (In Russian)
129. Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: Implications for dietary planning and food preservation. *Br. J. Nutr.* 2002. 87. 55–59. doi: 10.1079/BJN2001483
130. Szymańska R, Kruk J. Tocopherol content and isomers' composition in selected plant species. *Plant Physiol. Biochem.* 2008. 46. 29–33. doi: 10.1016/j.plaphy.2007.10.009
131. Takahashi M. ζ potential of microbubbles in aqueous solutions: electrical properties of the gas – water interface. *The Journal of Physical Chemistry B.* 2005. 109(46). 21858–21864. doi: 10.1021/jp0445270
132. Thanopoulos C. Organic cultivation techniques of leafy vegetables: 1. Lettuce (in Greek), Lettuce organic cultivation techniques, Organic.Edunet ed. Agricultural University of Athens. AUA. 2008.
133. Trojanowska A. Lettuce, *lactuca* sp., as a medicinal plant in polish publications of the 19th century. *Kwartalnik Historii Nauki i Techniki.* 2005. 50(3–4). 123–134.
134. Turkmen N, Poyrazoglu ES, Sari F et al. Effects of cooking methods on chlorophylls, pheophytins and colour of selected green vegetables. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2006. 41. 281–288. doi: 10.1111/j.1365-2621.2005.01061.x
135. Uzu G, Sobanska S, Sarret G et al. Foliar lead uptake by lettuce exposed to atmospheric fallouts. *Environmental science & technology.* 2010. 44(3). 1036–1042. doi: 10.1021/es902190u
136. van Workum DM, Mehrem SL, Snoek BL et al. *Lactuca* super-pangenome reduces bias towards reference genes in lettuce research. *BMC Plant Biol.* 2024. 24(1). 1019. doi: 10.1186/s12870-024-05712-2
137. Verwaaijen B, Wibberg D, Nelkner J et al. Assembly of the *Lactuca sativa*, L. cv. Tizian draft genome sequence reveals differences within major resistance complex 1 as compared to the cv. Salinas reference genome. *J. Biotechnol.* 2018. 267. 12–18. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.12.021
138. Viacava GE, Roura SI, López-Márquez DM et al. Polyphenolic profile of butterhead lettuce cultivar by ultrahigh performance liquid chromatography coupled online to UV-visible spectrophotometry and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Food. Chem.* 2018. 260. 239–273. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.03.151
139. Vorobyev MV, Dyykanova ME, Terekhova VI et al. The effect of the growing time on the productivity of lettuce in the open ground conditions of the Moscow region. *Bulletin of Michurinsk State Agrarian University.* 2023. (1)(72). 34–38. (In Russian)
140. Vorobyov MV, Dyikanova ME, Terekhova VI et al. The influence of the growing period on the productivity of lettuce harvest in the open ground conditions of the Moscow region. *The Bulletin of Michurinsk State Agrarian University.* 2023. No. 1(72). 34–38.
141. Wang C, Riedl KM, Schwartz SJ. Fate of folates during vegetable juice processing – deglutamylation and interconversion. *Food Res. Int.* 2013. 53. 440–448. doi: 10.1016/j.foodres.2013.05.011
142. Warming M, Hansen MG, Holm PE et al. Does intake of trace elements through urban gardening in Copenhagen pose a risk to human health? *Environmental Pollution.* 2015. 202. 17–23. doi:10.1016/j.envpol.2015.03.011
143. Wei T, van Treuren R, Liu X et al. Whole-genome resequencing of 445 *Lactuca* accessions reveals the domestication history of cultivated lettuce. *Nat Genet.* 2021. 53(5). 752–760. doi: 10.1038/s41588-021-00831-0
144. Whitaker TW. Salads for everyone: A look at the lettuce plant. *Economic Botany.* 1969. 23(3). 261–264.
145. Wikifarmer Library. 2021. How to grow lettuce – lettuce complete growing guide from seeding to harvesting [WWW Document]. Wikifarmer. URL <https://wikifarmer.com/how-to-grow-lettuce-lettuce-complete-growing-guide-from-seeding-to-harvesting/> (accessed 3.27.23).
146. Xu F, Wang Q, Haji AA. Analysis of essential oil extracted from *Lactuca sativa* seeds growing in Xinjiang by GC-MS. *Zhong Yao Cai.* 2011. 34(12). 1887–1891.
147. Yadava RN, Jharbade J. New antibacterial triterpenoid saponin from *Lactuca scariola*. *Fitoterapia.* 2008. V. 79(4). P. 245–249. doi: 10.1016/j.fitote.2007.11.028
148. Zhang B, Xue Y, Liu X et al. A near-complete chromosome-level genome assembly of looseleaf lettuce (*Lactuca sativa* var. *crispa*). *Sci Data.* 2024. 11(1). 961. doi: 10.1038/s41597-024-03830-y
149. Zhang L, Su W, Tao R et al. RNA sequencing provides insights into the evolution of lettuce and the regulation of flavonoid biosynthesis. *Nature*

- communications*. 2017. 8(1). 2264. doi: 10.1038/s41467-017-02445-9
150. Zhao X, Carey EE, Young JE et al. Influences of organic fertilization, high tunnel environment, and postharvest storage on phenolic compounds in lettuce. *HortScience*. 2007. 42. 71–76.
151. Zohary D. The wild genetic resources of cultivated lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Euphytica*. 1991. 53. 31–35.



ISSN 2221-6197 <https://biomicsj.ru>

Анализ распространения полиморфного варианта rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях России

К.А. Агуреева¹, *М.А. Джаубермезов^{1,2}, Н.В. Екомасова^{1,2}, Л.Р. Габидуллина¹, Э.К. Хуснутдинова^{1,2}

¹Уфимский университет науки и технологий, Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, д. 71

*E-mail: murat-kbr@mail.ru

Резюме

Цитохром P450 — фермент, участвующий в метаболизме ксенобиотиков фазы 1, токсинов, эндогенных гормонов и лекарственных препаратов. В работе рассматриваются популяционно-генетические аспекты распространения полиморфного варианта rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях. Изучение гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях России имеет приоритетное значение для отечественной фармакогенетики, поскольку генетическая гетерогенность этих групп обуславливает существенные различия в частотах фармакогенетических маркеров, что требует дифференцированного подхода к персонализированной терапии и исключает экстраполяцию усредненных европейских данных на коренные народы РФ. В исследовании приняли участие 329 предположительно здоровых лиц пяти финно-угорских популяций с территорий Российской Федерации. Для генотипирования полиморфного варианта использовалась технология ПЦР в реальном времени TaqMan. Изученные популяции демонстрирует значительную вариабельность и формирует четкий внутрирегиональный градиент и в целом близки к другим европейским группам, но статистически значимо отличаются от популяций Восточной Азии.

Ключевые слова: Финно-угорские популяции, *CYP2D6*, цитохром P450, ксенобиотики.

Цитирование: Агуреева К.А., Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Габидуллина Л.Р., Хуснутдинова Э.К. Анализ распространения полиморфного варианта rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях России. *Biomics*. 2026. Т.18(1). С.96-104. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-6

© Авторы, К.А. Агуреева, М.А. Джаубермезов, Н.В. Екомасова, Л.Р. Габидуллина, Э.К. Хуснутдинова, 2026

Analysis of the distribution of the rs1065852 polymorphic variant of the *CYP2D6* gene in Finno-Ugric populations of Russia

К.А. Agureeva¹, *М.А. Dzhaubermezov^{1,2}, N.V. Ekomasova^{1,2}, L.R. Gabidullina¹, E.K. Khusnutdinova^{1,2}

¹Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia.

*E-mail: murat-kbr@mail.ru

Resume

Cytochrome P450 is an enzyme involved in the phase 1 metabolism of xenobiotics, toxins, endogenous hormones, and drugs. This study examines the population genetic aspects of the distribution of the polymorphic variant rs1065852 of the *CYP2D6* gene in Finno-Ugric populations. The study of the *CYP2D6* gene in Finno-Ugric populations of Russia is of paramount importance for Russian pharmacogenetics, as

the genetic heterogeneity of these groups leads to significant differences in the frequencies of pharmacogenetic markers. This necessitates a differentiated approach to personalized therapy and precludes the extrapolation of averaged European data to the indigenous peoples of the Russian Federation. The study involved 329 presumably healthy individuals from five Finno-Ugric populations across the Russian Federation. Genotyping of the polymorphic variant was performed using TaqMan real-time PCR technology. The studied populations demonstrate significant variability and form a clear intraregional gradient, and overall, they are close to other European groups but differ statistically significantly from East Asian populations.

Keywords. Finno-Ugric populations, *CYP2D6*, cytochrome P450, xenobiotics.

Citation: Agureeva K.A., Dzhaubermezov M.A., Ekomasova N.V., Gabidullina L.R., Khusnutdinova E.K. Analysis of the distribution of the rs1065852 polymorphic variant of the *CYP2D6* gene in Finno-Ugric populations of Russia. *Biomics*. 2026. V.18(1). P. 96-104. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-6 (In Russian)

© **The Authors**, K.A. Agureeva, M.A. Dzhaubermezov, N.V. Ekomasova, L.R. Gabidullina, E.K. Khusnutdinova, 2026

Введение

Цитохромы P450 представляют собой обширное семейство гемсодержащих изоферментов, встроенных главным образом в мембраны эндоплазматического ретикулума. Их физиологическое значение выходит далеко за рамки метаболизма лекарств. Эти ферменты являются незаменимыми компонентами множества ключевых клеточных процессов, среди которых катаболизм и синтез эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов), биосинтез холестерина и последующее образование желчных кислот, активация и деградация витамина D3, необходимого для кальциевого обмена и функционирования иммунной системы [Gront et al., 2025].

Многие аспекты функционирования CYP450, в особенности их роль в тонкой регуляции клеточной сигнализации и гомеостаза, остаются предметом активных исследований и еще не до конца изучены [Yang et al., 2017; Rozalem et al., 2025].

Цитохром P450 2D6 (*CYP2D6*) – ген, кодирующий фермент, преимущественно экспрессируемый в печени и областях центральной нервной системы (сером веществе) [Yu et al., 2003; Williams et al., 2018]. Ген расположен в 22 хромосоме рядом с двумя псевдогенами (*CYP2D7P* и *CYP2D8P*).

Ген *CYP2D6* представляет собой критически важный объект для фармакогенетических исследований, поскольку, несмотря на его небольшую долю функциональной активности в печени (всего 2–4%), он участвует в метаболизме примерно 20% всех часто используемых лекарственных средств, включая жизненно важные препараты, такие как кодеин, антидепрессанты и тамоксифен [Williams et al., 2018]. Высокая полиморфность этого гена приводит к более чем 60-кратным межпопуляционным различиям в скорости метаболизма, что напрямую влияет на эффективность терапии и риск развития нежелательных реакций [Pan et al., 2017]. Следовательно, генотипирование *CYP2D6* необходимо

для перехода к персонализированной медицине, о чем свидетельствуют клинические рекомендации для 26 препаратов и упоминание этого гена в инструкциях к 78 лекарственным средствам, одобренным FDA (федеральное агентство Минздрава США) [PharmGKB *CYP2D6* - Drug Label Annotations. (доступ получен на 16 Марта 2026); доступно онлайн: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>].

Фенотип метаболизма, опосредованный ферментом CYP2D6, детерминирован индивидуальной комбинацией аллелей соответствующего гена. В зависимости от уровня ферментативной активности можно выделить сверхбыстрый и плохой тип метаболизаторов. Лица с частично редуцированной активностью относятся к промежуточным метаболизаторам [Zhou et al., 2009]. Повышенная активность ферментов чаще всего обусловлена изменением количества копий генов, а именно наличием одной или нескольких функциональных копий генов.

Частота аллелей, ассоциированных с различным статусом метаболизма, демонстрирует значительные межпопуляционные различия. Анализ данных по основным этническим группам мира показывает, что доля лиц с прогнозируемым статусом медленного метаболизатора варьирует в диапазоне от 0,4% до 5,4%. Распространенность промежуточных метаболизаторов составляет от 0,4% до 11%, в то время как нормальные метаболизаторы представляют собой наиболее многочисленную группу, на долю которой приходится от 67% до 90% населения. Кроме того, расчетные данные указывают на то, что от 1% до 21% индивидуумов в разных популяциях могут быть отнесены к категории сверхбыстрых метаболизаторов [Gaedigk et al., 2017].

Изучение аллельных вариантов генов цитохрома P450 играет центральную роль в метаболизме ксенобиотиков, а именно в реакциях биотрансформации I фазы для обширного спектра

фармакологических агентов. В частности, CYP2D6 отвечает за метаболизм и выведение препаратов путём присоединения или отщепления определённых функциональных групп, в том числе, путём гидроксирования, деметилирования и деалкилирования [Taylor et al., 2020]. К его субстратам относятся антидепрессанты, нейрорепетики, анальгетики и противокашлевые средства, бета-адреноблокаторы, антиаритмические и противорвотные средства. Многие из этих препаратов относятся к числу жизненно важных и широко назначаемых средств в таких областях, как кардиология, психиатрия, онкология и анестезиология, где их терапевтическая эффективность и безопасность напрямую зависят от скорости метаболизма.

При всем этом *CYP2D6* сложно исследовать из-за существования высокомолекулярных псевдогенов (*CYP2D7* и *CYP2D8*) [Yang et al., 2017]. Кроме того, накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена *CYP450* ассоциированы с измененной предрасположенностью к ряду тяжелых заболеваний. Наиболее ярким примером является повышенный риск развития злокачественных новообразований [Gougis et al., 2021; Reizine et al., 2021]. Это связано с тем, что некоторые изоформы CYP450 способны активировать проканцерогены, присутствующие в окружающей среде или образующиеся эндогенно, в конечные канцерогенные метаболиты.

В ходе исследования с участием 250 человек (100 пациентов с раком предстательной железы и 150 индивидуумов контрольной группы) была выявлена статистически значимая ассоциация гомозиготного генотипа AA по однонуклеотидному полиморфизму rs1048943 с повышенным риском развития данного заболевания в исследуемой популяции иракского происхождения [Hoidy et al., 2019]. Эта тенденция подтверждается в отношении другого социально значимого заболевания — колоректального рака (КРР). Колоректальный рак занимает третье место в мире по распространенности и второе по смертности, что подчеркивает важность выявления генетических факторов риска. В исследовании, включавшем 200 пациентов с КРР и 200 здоровых иракцев, была установлена аналогичная связь для rs1048943 [Brahem et al., 2021].

Одним из наиболее ярких аспектов фармакогенетики является этническая специфичность. Наглядной иллюстрацией этого служит мета-анализ 2016 года, посвященный раку гортани. Это исследование, включившее данные 748 пациентов и 1558 человек контрольной группы, показало, что носители гомозиготного по рецессиву генотипа имеют повышенный риск развития этого заболевания, но исключительно в азиатской

популяции [Zeng et al., 2016]. При этом в европейской популяции данная корреляция отсутствовала.

Для отечественной фармакогенетики изучение гена *CYP2D6* имеет особую значимость ввиду выраженной генетической гетерогенности популяций России, сформированной в ходе сложных этногенетических процессов и многообразия языковых групп. Различное происхождение этнических групп, населяющих территорию Российской Федерации, обуславливает существенные межпопуляционные различия в частотах фармакогенетически значимых аллелей, что напрямую влияет на распределение фенотипов метаболизма и эффективность лекарственной терапии. Выбор финно-угорских популяций в качестве объекта исследования продиктован необходимостью восполнить пробел в фармакогенетических данных о коренных народах европейской части России, которые исторически слабо охарактеризованы по ключевым фармакогенам, несмотря на их многочисленность и уникальный генетический профиль, занимающий промежуточное положение между европейскими и азиатскими популяциями.

Распределение частот генотипов rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях ранее уже было проведено [Dzhaubermezov et al., 2022]. Были выявлены сложные взаимосвязи внутри финно-пермских популяций. Это в особенности важно так как rs1065852 оказывает влияние на лекарственную реакцию организма на действие различных медицинских препаратов. Однако для получения более детальных результатов необходимо увеличение выборки.

Финно-угорское этнолингвистическое сообщество в настоящее время является одной из крупнейших языковых групп Европы и насчитывает более 25 млн человек. Однако современные финно-угорские народы чрезвычайно разнообразны как в лингвистическом, так и в генетическом плане [Tambets et al., 2018]. Генетические исследования популяций финно-угорских народов также показали, что современные носители этих языков и их географические соседи схожи по генетическому составу [Tambets et al., 2018].

Таким образом, понимание распределения частот вариантов rs1065852 *CYP2D6* в финно-пермских популяциях позволит нам разработать новые подходы к лечению, ориентированного на определенные этнические группы.

Материал и методы.

В исследовании приняли участие 329 предположительно здоровых лиц пяти финно-угорских популяций с территорий Российской Федерации (рисунок 1, таблица 1). Отбор проб

проводился в соответствии с этическими стандартами Комитета по биоэтике, разработанными Хельсинкской декларацией ВМА: «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов». Все испытуемые заполняли анкету с учетом национальности (до трех поколений).

Все респонденты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Работа была одобрена Локальным этическим комитетом Института биохимии и генетики УНЦ РАН (протокол № 14 от 15 сентября 2016 г.).



Рисунок 1. Карта регионов, в которых производился сбор биологического материала (венозная кровь)
Figure 1. Map of the regions where biological material (venous blood) was collected

Таблица 1.

Языковая картина финно-пермского населения России, а также размер анализированной выборки

Подветвь финно-угорских языков	Группа языков	Подгруппа языков	Популяции, задействованные в исследовании	N	
Финно-пермская подветвь	Пермская	-	Бесермяне	91	
			Коми	82	
	Финно-волжская	Мордовская	Мордва	45	
			Прибалтийско-финская	Карелы	59
				Вепсы	52

ДНК была извлечена из периферической крови с использованием фенольно-хлороформного метода [Mathew, 1985]. Для сбора, транспортировки и хранения образцов крови использовали пробирки Vacutainer® с 0,5 М раствором ЭДТА в качестве консерванта. После забора образца каждую пробирку встряхивали и хранили при температуре 4°C.

Для генотипирования полиморфных локусов использовалась технология ПЦР в реальном времени TaqMan. Частота аллельных вариантов в исследуемых популяциях рассчитывалась на основе наблюдаемых частот генотипов. Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при $p > 0,05$).

Значимость различий в частотах аллелей в выборке рассчитывалась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для построения карт распределения аллелей использовался Surfer 24.1.181. Карта с указанием мест сбора материала создана в QGIS 3.30.3.

Результаты и обсуждение

Проведен популяционно-генетический анализ генетического варианта rs1065852 гена *CYP2D6*, имеющего ключевое значение в формировании статуса метаболизма широкого спектра лекарственных препаратов. Исследование охватило

пять коренных финно-угорских популяций России: вепсов, карел, мордву, бесермян и коми.

Распределение генотипов демонстрирует сходную картину во всех изученных группах. В спектре генотипов были идентифицированы только гомозиготы по аллелю дикого типа (GG) и гетерозиготы (GA). Гомозиготный генотип по минорному аллелю (AA), ассоциированный с фенотипом медленного метаболизма, в настоящей выборке не обнаружен, что указывает на его низкую распространенность или возможное отсутствие в анализируемых популяциях.

Таблица 2.

Распределение аллелей и генотипов rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях Российской Федерации.

Популяция	N	GG		AG		AA		Частота адаптивного аллеля (95% ДИ)	χ^2	Отклонение от HWE, p
		Набл-ое Ожид-ое (N)	%	Набл-ое Ожид-ое (N)	%	Набл-ое Ожид-ое (N)	%			
Вепсы	52	41 (41,6)	78,8	11 (9,8)	21,2	0 (0,6)	0	10,6% (5,4-18,1)	0,727	0,394
Карелы	59	41 (42,4)	69,5	18 (15,3)	30,5	0 (1,4)	0	15,25% (9,3-23)	1,912	0,167
Мордва	45	25 (27,2)	55,6	20 (15,6)	29,6	0 (2,2)	0	22,2% (14,1-32,2)	3,673	0,055
Бесермяне	91	62 (64,3)	68,1	29 (24,4)	31,9	0 (2,3)	0	15,93% (10,9-22,1)	3,269	0,071
Коми	82	64 (65)	78	18 (16)	22	0 (1)	0	10,98% (6,6-16,8)	1,246	0,264

Расчет частот аллелей и генотипов выявил значимые межпопуляционные различия (табл. 2). Наибольшая частота аллеля A зарегистрирована в популяции мордвы — 22,2% (95% ДИ: 14,1–32,2). Промежуточные значения наблюдались у бесермян (15,93%; 95% ДИ: 10,9–22,1) и карел (15,25%; 95% ДИ: 9,3–23,0). Наименьшие частоты характерны для популяций вепсов (10,6%; 95% ДИ: 5,4–18,1) и коми (10,98%; 95% ДИ: 6,6–16,8). Данный градиент частот может отражать особенности генетической истории и демографических процессов в этих популяциях.

Для количественной оценки генетической стабильности по варианту rs1065852 гена *CYP2D6* было проведено тестирование соответствия наблюдаемых распределений генотипов ожидаемым значениям в условиях равновесия Харди-Вайнберга. Во всех пяти популяциях расчетные значения

критерия χ^2 не достигли уровня статистической значимости ($p > 0.05$), что позволяет принять нулевую гипотезу. Отсутствие достоверных отклонений от HWE свидетельствует о панмиксии в исследуемых группах и отсутствии выраженного давления отбора, связанного с данным вариантом, на фоне исследуемой выборки. Полученные данные подчеркивают существенную вариабельность частоты ключевого фармакогенетического маркера *CYP2D6* rs1065852 среди коренных финно-угорских народов европейской части России. Выявленный разброс частот аллеля A от ~11% до ~22% имеет важное значение для прогнозирования профилей метаболизма лекарств и разработки персонализированных подходов к терапии в данных этнических группах. Отсутствие гомозигот AA требует дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Таблица 3.

Частота аллеля A rs1065852 гена CYP2D6 в выборках финно-угорских популяций России, а также в некоторых мировых популяциях и их сравнение (p-value)

Популяция	Частота минорного аллеля, %	Вепсы	Карелы	Мордва	Бесермяне	Коми
Вепсы	10,6		0,405	0,044	0,280	0,055
Карелы	15,2	0,405		0,268	0,997	0,378
Мордва	22,2	0,044	0,268		0,270	0,026
Бесермяне	15,9	0,280	0,997	0,270		0,235
Коми	11	0,055	0,378	0,026	0,235	
Финны	14,6	0,416	0,883	0,416	0,727	0,380
Британцы	24,7	0,004	0,049	0,006	0,371	0,002
Испанцы	17,3	0,117	0,633	0,160	0,718	0,115
Итальянцы (Тасканы)	20,6	0,027	0,235	0,040	0,237	0,018
Бенгальцы	25,6	0,002	0,035	0,004	0,025	p<0,001
Гуджарат	15	0,277	0,96	0,363	0,81	0,320
Телугу	17,2	0,125	0,657	0,173	0,747	0,126
Пенджабцы	10,4	0,966	0,207	0,876	0,114	0,998
Тамилы	15,2	0,264	0,988	0,346	0,842	0,303
Китайцы (Пекин)	60,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Китайцы (Южный Китай)	61,4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Японцы	36,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Вьетнамцы	66,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Колумбийцы	18,6	0,071	0,449	0,101	0,495	0,064
Мексиканцы	14,8	0,635	0,928	0,443	0,793	0,418
Перуанцы	7,1	0,308	0,125	0,428	0,009	0,289
Пуэрториканцы	17,8	0,096	0,557	0,134	0,626	0,090
Есан (Нигерия)	9,1	0,677	0,095	0,833	0,043	0,674
Гамбийцы	11,5	0,804	0,323	0,952	0,193	0,999
Луханцы (Кения)	3,5	0,014	p<0,001	0,028	p<0,001	0,010
Менде	16,5	0,175	0,781	0,239	0,891	0,194
Йоруба	10,6	0,985	0,22	0,862	0,119	0,948

Частоты минорного аллеля A rs1065852 гена CYP2D6 в финно-угорских популяциях России варьируют в пределах 10–22% и в большинстве

случаев не демонстрируют статистически значимых различий между собой (табл. 3). Однако существуют статистические различия между популяциями мордвы

и коми (0,044), а также мордвы и вепсов (0,026). По уровню variability изученные группы близки европейским и частично южноазиатским популяциям, тогда как восточноазиатские выборки существенно выделяются значительно более высокими частотами аллеля (36–66%), что подтверждается крайне низкими *p*-value. Африканские популяции характеризуются низкими, но более разнородными частотами, с частично значимыми различиями по сравнению с финно-угорскими группами. В целом полученные данные указывают на выраженные межпопуляционные различия, наиболее заметные между финно-угорскими и восточноазиатскими выборками.

На основании результатов нашего исследования, а также литературных данных мы построили карту распределения частот редкого варианта rs1065852 гена *CYP2D6* в программе Surfer (рис.2). На рисунке представлена карта интерполяции частоты редкого аллеля, демонстрирующая выраженный градиент его распространённости на евразийском пространстве. Максимальные значения частоты локализованы в Восточной и Юго-Восточной Азии, что отражено наиболее интенсивной окраской, в то время как по направлению к Центральной Азии и Европе наблюдается постепенное снижение частоты

этого аллеля. Нанесённые на карту точки соответствуют выборкам популяций, использованных для построения поверхности распределения, и подтверждают наличие восточноазиатского очага высокой распространённости данного варианта.

Частоты минорного аллеля А rs1065852 гена *CYP2D6* в финно-угорских популяциях России варьируют в пределах 10–22% и в большинстве случаев не демонстрируют статистически значимых различий между собой (табл. 2-3). Нам не удалось выявить статистически значимых различий в частотах аллеля у большинства проанализированных финно-угорских народов региона, что согласуется с их близостью к европейским популяциям. Отсутствие значимых различий у большинства изученных групп (вепсы, карелы, бесермяне, коми, финны) можно объяснить общим древним происхождением от протофинно-угорских популяций уральского ареала и длительным интенсивным генным потоком как между собой, так и со славянским населением. Многовековое соседство с Древней Русью, Новгородской землёй и Московским государством сопровождалось смешанными браками, ассимиляцией и гомогенизацией генофондов, что привело к генетическому сближению этих групп с европейскими популяциями.



Рисунок 2. Карта распространения редкого варианта rs1065852 гена *CYP2D6*
 Figure 2. Distribution map of the rare variant rs1065852 of the *CYP2D6* gene

Небольшие статистические различия, выявленные между мордвой и коми ($p = 0,044$), а также мордвой и вепсами ($p = 0,026$), отражают более древние ветвевые и географические особенности. Мордва (эзя и мокша) относится к волжской ветви финно-угров и занимает более южное положение, она раньше и интенсивнее контактировала с волжскими булгарами, татарами и степными компонентами, что могло сохранить небольшую генетическую специфику по сравнению с северными (балтийско-финскими и пермскими) группами.

В целом полученные данные указывают на выраженные межпопуляционные различия, наиболее заметные между финно-угорскими и восточноазиатскими выборками (частота редкого аллеля до 0,66). По уровню варибельности изученные группы близки европейским и частично южноазиатским популяциям. Таким образом, наблюдаемые паттерны частот аллеля rs1065852 прямо отражают генетическую историю региона: общее финно-угорское наследие в сочетании с многовековым смешением с соседями могло нивелировать различие у большинства пограничных народов, сохранив их лишь в отдельных парах.

На основании проведенного исследования можно заключить, что распределение частот аллеля A rs1065852 гена *CYP2D6* среди финно-угорских популяций России (вепсы, карелы, мордва, бесермяне, коми) демонстрирует значительную варибельность и формирует четкий внутрирегиональный градиент, при этом изученные популяции генетически стабильны по данному маркеру (соответствие равновесию Харди-Вайнберга) и в целом близки к другим европейским группам, но статистически значимо отличаются от популяций Восточной Азии с крайне высокой частотой данного аллеля. Выявленные межпопуляционные различия подчеркивают важность учета этнического происхождения пациентов для прогнозирования статуса метаболизма и разработки персонализированных схем терапии широкого спектра лекарственных препаратов, субстратов CYP2D6, в регионах России с финно-угорским населением.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-03-2025-407/2). Также работа поддержана программой поддержки биоресурсных коллекций (Коллекция биологических материалов человека ИБГ Уфимский федеральный исследовательский центр РАН).

Рукопись получена редакцией 26 февраля 2026 г.

После доработки 16 марта 2026 г.

Принята к публикации 17 марта 2026 г.

Литература / References

1. Dzhaubermезov M, Ekomasova N, Mustafin R et al. Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450 in Finno-Permic Populations of Russia. *Genes (Basel)*. 2022. 13(12). 2353. DOI: 10.3390/genes13122353
2. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med*. 2017. 19(1). 69-76. DOI: 10.1038/gim.2016.80
3. Gougis P, Hilmi M, Geraud A et al. Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, and dietary supplements and cancer treatments. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021. 166. 103342. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103342
4. Gront D, Syed K, Nelson DR. Exploring P450 superfamily diversity with P450Atlas - Online tool for automated subfamily assignment. *Protein Sci*. 2025. 34(3). e70057. DOI: 10.1002/pro.70057
5. Hoidy WH, Jaber FA, Al-Askari MA. Association of CYP1A1 rs1048943 Polymorphism with Prostate Cancer in Iraqi Men Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019. 20(12). 3839-3842. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.12.3839
6. Ibrahem SK, Al-Dalawy ZT, Bahaalden AS. Sequence polymorphism in xenobiotic metabolism genes in Iraqi patients with colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021. 22. 1203-1210.
7. Mathew C.G.P. The Isolation of High Molecular Weight Eukaryotic DNA. *Methods Mol. Biol*. 1985. 2. 31-34. DOI: 10.1385/0-89603-064-4:31
8. Pan X, Ning M, Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression. *Drug Metab. Dispos*. 2017. 45. 42-48. DOI: 10.1124/dmd.116.072249
9. Reizine N, Danahey K, Schierer E et al. Impact of CYP2D6 Pharmacogenomic Status on Pain Control Among Opioid-Treated Oncology Patients. *Oncologist*. 2021. 26(11). e2042-e2052. DOI: 10.1002/onco.13953
10. Rozalem Moretti N, de Moura Moreira B, Pimentel Braz I et al. CYP450 gene polymorphisms and the risk of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2025. 30(4). 315-326. DOI: 10.1080/1354750X.2025.2522892
11. Tambets K, Yunusbayev B, Hudjashov G et al. Genes reveal traces of common recent demographic history for most of the Uralic-speaking populations. *Genome Biol*. 2018. 19(1). 139. DOI: 10.1186/s13059-018-1522-1
12. Taylor C, Crosby I, Yip V et al. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020. 11(11). 1295. DOI: 10.3390/genes11111295
13. Williams IS, Gatchie L, Bharate SB, Chaudhuri B. Biotransformation, Using Recombinant CYP450-Expressing Baker's Yeast Cells, Identifies a Novel

- CYP2D6.10A122V Variant Which Is a Superior Metabolizer of Codeine to Morphine Than the Wild-Type Enzyme. *ACS Omega*. 2018. 3(8). 8903-8912. DOI: 10.1021/acsomega.8b00809.
14. Yang Y, Botton MR, Scott ER et al. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 2017. 18. 673–685. DOI: 10.2217/pgs-2017-0033
15. Yu AM, Idle JR, Byrd LG et al. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics*. 2003. 13(3). 173-81. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054066.98065.7b
16. Zeng W, Li Y, Lu E et al. CYP1A1 rs1048943 and rs4646903 polymorphisms associated with laryngeal cancer susceptibility among Asian populations: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2016. 20. 287–293. DOI: 10.1111/jcmm.12720
17. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P4502D6 and its clinical significance: part II. *Clin. Pharmacokinet*. 2009. 48 (12). 761–804.



Ассоциация двух полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

Т.М.Кочетова¹, Р.Ш.Иванова¹, А.Р.Мухаметшина¹, О.В.Кочетова^{1,2}, Г.Ф.Корытина^{1,2}

¹Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, д.3, Уфа, 450008, Уфа, Россия
²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, Проспект Октября 71,
E-mail: Olga_mk78@mail.ru

Резюме

Сахарный диабет второго типа (СД2) - хроническое заболевание, при котором организм не способен достаточно эффективно использовать инсулин, вырабатываемый клетками поджелудочной железы. Ген *GIPR* играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения при СД2, влияя на аппетит и контроль насыщения через экспрессию в центральной нервной системе. Ген *GIPR* является ключевым связующим звеном между питанием, мозгом и метаболизмом. Генетические варианты в нем могут предрасполагать к нарушению пищевого поведения, что, в сочетании с прямым влиянием на секрецию инсулина, значительно увеличивает роль этого гена в развитии СД2. Целью настоящего исследования явился анализ ассоциаций полиморфных локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* с развитием СД2, нарушением пищевого поведения и биохимическими параметрами метаболических заболеваний в этнической группе татар, проживающих в Республике Башкортостан. Исследование было проведено у 197 пациентов СД2 и 379 контрольных лиц. Была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2302382 гена *GIPR* с риском развития СД2 в рецессивной (OR=2.07, P=0.01) и аддитивной моделях (OR=1.29, P=0.023). Ассоциация с развитием СД2 выявлена для rs1800437 гена *GIPR* в рецессивной модели (OR=2.85, P=0.0093). Генотипа *CC* локуса rs1800437 гена *GIPR* ассоциирован с уровнем холестерина (P=0.018). Локус rs2302382 ассоциирован с повышенным уровнем гликированного гемоглобина HbA1c P=0.046. Показано, что генетически обусловленное изменение функции гена *GIPR* влияет на гликемический контроль, ведущий к развитию диабета 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, пищевое поведение, рецептор желудочного ингибирующего полипептида, β -клетки, инсулин.

Цитирование: Кочетова Т.М., Иванова Р.Ш., Мухаметшина А.Р., Кочетова О.В., Корытина Г.Ф. Ассоциация двух полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа. *Biomics*. 2026. Т.18(1). С. 105-114. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-7

© **Авторы,** Т.М. Кочетова, Р.Ш. Иванова, А.Р. Мухаметшина, О.В. Кочетова, Г.Ф. Корытина, 2026

Association of two single nucleotide variants of the *GIPR* gene with type 2 diabetes mellitus

Т.М. Kochetova¹, R.Sh. Ivanova¹, A.R. Mukhametshina¹, *O.V. Kochetova^{1,2}, G.F. Korytina^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, 450008, Lenina Str, 3
²Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, Russian Federation, 450054, Pr. Oktyabrya, 71
*E-mail: Olga_mk78@mail.ru

Resume

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease in which the body is unable to effectively utilize the insulin produced by the pancreatic cells. The *GIPR* gene plays a key role in regulating eating behavior in

people with T2DM, influencing appetite and satiety control through the central nervous system. The *GIPR* gene is a key link between nutrition, the brain, and metabolism. Genetic polymorphisms in this gene may predispose people to eating disorders, which, combined with a direct effect on insulin secretion, significantly increases the overall risk of developing T2DM. The purpose of this study was to analyze the associations between polymorphic markers rs2302382 and rs1800437 in the *GIPR* gene and the development of T2DM, the presence of eating disorders, and metabolic biochemical parameters in the Tatar ethnic group living in the Republic of Bashkortostan. The study was conducted in 197 patients with T2DM and 379 control subjects. An association was determined between the polymorphic variant *GIPR* rs2302382 and the risk of developing T2DM in recessive (OR=2.07, P=0.01) and additive models (OR=1.29, P=0.023). An association with the development of T2DM was found for *GIPR* rs1800437 polymorphism in the recessive model (OR=2.85, P=0.0093). An association was identified between the *CC* genotype of the rs1800437 *GIPR* gene marker and cholesterol levels (P=0.018). The rs2302382 marker was associated with increased glycated hemoglobin HbA1c P=0.046. Thus, a genetically determined change in the function of the *GIPR* gene may be the starting point that, through its influence on the brain and behavior and directly on metabolic changes, triggers a cascade leading to the development of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, eating behavior, gastric inhibitory polypeptide receptor, β -cells, insulin.

Citation: Kochetova T.M., Ivanova R.Sh., Mukhametshina A.R., Kochetova O.V., Korytina G.F. Association of two single nucleotide variants of the *GIPR* gene with type 2 diabetes mellitus. *Biomics*. 2026. V.18(1). P. 105-114. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-7 (In Russian)

© The Authors, T.M. Kochetova, R.Sh. Ivanova, A.R. Mukhametshina, O.V. Kochetova, G.F.Korytina, 2026

Введение

Сахарный диабет второго типа (СД2) - полигенное заболевание, развитие которого обусловлено совместным действием многих генов и факторов среды, связанных с образом жизни. Диабет второго типа обычно развивается у людей предрасположенных к этому заболеванию, при наличии таких предрасполагающих факторов, как ожирение, выражаемое в высоком индексе массы тела и дислипидемии [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

СД2 характеризуется неспособностью контролировать гомеостаз глюкозы из-за наличия инсулинрезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы [Halban et al., 2014]. Отклоняющееся пищевое поведение является одним из факторов формирования ожирения и СД2. На сегодняшний день СД2 часто не распознается вовремя, люди не получают соответствующего лечения. Не смотря на большое количество исследований молекулярная основа СД2 остается неизвестной [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

У пациентов с ожирением потеря веса снижает исходную концентрацию глюкозы и инсулина в ответ на прием пищи [Барсуков, Демина, (Barsukov, Demina), 2021]. На продукцию инсулина, кроме постпрандиальной стимуляции глюкозой, оказывают влияние гормоны желудочно-кишечного тракта - инкретины [Meier, 2019]. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), одной из функций которого является стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на поступление жиров и углеводов, секретируется

клетками тонкого кишечника, расположенными преимущественно в двенадцатиперстной кишке [Seino, Yamazaki, 2022]. Эффекты инкретина реализуются путем активации G-зависимого рецептора инкретина (GIPR), который первоначально был идентифицирован как активный фактор кишечника, ингибирующий секрецию желудочной кислоты и высвобождение гастрина [El et al., 2021]. Впоследствии было продемонстрировано, что он стимулирует высвобождение инсулина в присутствии высокого уровня глюкозы [Manchanda et al., 2023] путем связывания с рецептором GIPR и последующего повышения уровня внутриклеточного аденозин-3', 5'-циклического монофосфата [El, Campbell, 2020].

Кодирующая область гена *GIPR* охватывает 10,2 килобазы и содержит 13 экзонов. Были идентифицированы три дополнительных экзона, два из которых кодируют 5' или 3' нетранслируемые последовательности и один содержится в новой альтернативно сплайсированной мРНК 224 [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2019].

Активность гена *GIPR* в α -клетках способствует секреции инсулина, обуславливая паракринную связь α и β -клеток. Специфическая потеря активности *GIPR* в α -клетках предотвращает секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, ограничивая секрецию инсулина и вызывая непереносимость глюкозы [El, Campbell, 2020]. Потеря активности гена *GIPR* в β -клетках является характеристикой СД2, который ассоциируется сниженной секрецией инсулина после приема пищи и гипергликемией [Pfeiffer, Keyhani-Nejad, 2018],

способствует липогенезу и жировой дистрофии печени [Baggio, Drucker, 2007]. Таким образом, активность *GIPR* в α -клетках необходима для координации оптимального уровня секреции как глюкагона, так и инсулина для поддержания постпрандиального гомеостаза [El, Campbell, 2020].

Полиморфный локус rs2302382 ассоциирован со снижением экспрессии у носителей генотипа CC гена *GIPR*. Понижение уровня мРНК гена *GIPR* сопровождается изменениями уровней лептина, глюкозозависимого инсулилотропного гормона (GIP), инсулина и грелина и указывает на роль данного варианта в модуляции инкретин-опосредованной регуляции энергетического баланса и, вероятно, аппетита. Полиморфизм rs1800437 (Glu354Gln) входит в состав гаплотипа гена *GIPR*, влияющего на чувствительность рецептора к GIP, однако его прямое влияние на уровни *GIPR* остаётся менее изученным [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018].

Целью настоящего исследования является анализ ассоциаций полиморфных локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* у пациентов с СД2 и особенностями пищевого поведения.

Материалы и методы

В исследовании были использованы образцы ДНК 576 неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Из них 197 пациентов с СД2 и 379 лиц без клинических и лабораторных признаков заболеваний. Описание выборки представлено в таблице 1. Выборки пациентов и контроля были сопоставимы по полу и относились к этнической группе татар. Выборка больных была сформирована с учетом данных клинико-инструментального исследования на базе многопрофильного стационара Городская клиническая больница №21 Уфа. Диагноз СД2 клинически определялся в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023] концентрация глюкозы натощак в плазме крови $\geq 7,0$ ммоль/л, либо концентрация глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л спустя 2 часа после проведения орального глюкозотолерантного теста. В антропометрические исследования включены измерение веса, роста, расчет индекса массы тела (ИМТ) (табл.1).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН (протокол № 8 от 14 марта 2012 г.). От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генотипирование. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-

хлороформной очистки. Полиморфные варианты гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 анализировали при помощи полимеразной цепной реакции с дальнейшим проведением рестрикции и гель-электрофореза. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров описаны в работе [Shalaby et al., 2017].

Оценку пищевого поведения проводили с использованием Голландского опросника пищевого поведения [Veeken et al., 2022]. На основе использования данного опросника, было выделено три типа пищевого поведения: эмоциогенное пищевое поведение (ЭМП), экстернальное пищевое поведение (ЭкПП) и ограничительное пищевое поведение (ОПП). Описание методики проведения тестирования и описание опросника DEBQ приведено в ранее опубликованной статье [Кочетова и др., (Kochetova et al.), 2019].

Статистический анализ. Проведенный анализ выявил, что все количественные значения, приведенные в работе не отклонялись от нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова ($p < 0.05$), поэтому при анализе количественных параметров использовали линейный регрессионный анализ. Для оценки ассоциации между полиморфными вариантами гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 и количественными параметрами был проведен регрессионный анализ с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Также для оценки количественных признаков были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Частоты качественных признаков сравнивались с помощью критерия Пирсона χ^2 . Частоты минорных аллелей (MAF) и соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (χ^2), анализ ассоциации с использованием основного аллельного теста и расчет отношения шансов (OR) для редкого аллеля каждого локуса и достоверность межгрупповых различий в частотах аллелей и генотипов (тест χ^2 для неоднородности выборки и P-значения) были выполнены с помощью PLINK v. 1.07 [Purcell et al., 2007]. Аддитивная модель в расчете учитывает число копий минорного аллеля (0, 1, 2 копии), в доминантной модели генотипы сгруппированы таким образом, что гетерозиготы и гомозиготы по редкому аллелю объединялись в одну группу и сравнивались с гомозиготами по частому аллелю. В рецессивной модели в одну группу объединялись гомозиготы по редкому аллелю, а в другую — гомозиготы и гетерозиготы по альтернативному аллелю. Различия считались значимыми, если соответствующие им значения P были менее 0.025, с учетом использования поправки Бонферрони. Оценку неравновесия по сцеплению и ассоциацию гаплотипов проводили с помощью онлайн-инструмента SNPStats (<https://www.snpstats.net/preproc.php>).

Ассоциация полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

Таблица 1. Характеристика выборок, включенных в исследование
Table 1 - Characteristics of the samples included in the study

Параметры Parameters	Контроль, n = 379 Control, n = 379	СД2, n = 197 T2D, n=197	P
Возраст, лет, среднее ± Std.Dv Age, mean ± Std.Dv	51.60± 10.31	59.88±10.11	0.036
Мужчины, n (%) Male, n (%)	141 (37.20)	66 (33.50)	0.213
Женщины, n (%) Female, n (%)	238 (62.80)	131 (66.50)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²), среднее ± SD Body mass index (BMI) (kg/m ²), mean ± SD	25.44 ± 2.97	31.92 ± 5.82	<0.0001
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	–	37 (72.54)	–
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3] Duration of T2D, median [Q1;Q3]	–	10.00 [3; 15]	–
НbA _{1c} (%), медиана [Q1;Q3] HbA _{1c} (%), median [Q1;Q3]	4.54 [3.9; 5.90]	9.30 [7.30; 14.10]	<0.0001
Глюкоза натощак (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Fasting glucose (mmol/L), median [Q1;Q3]	4.98 [4.20; 5.85]	9.60 [6.95; 12.55]	<0.0001
Общий холестерин (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Total cholesterol (mmol/L), median [Q1;Q3]	4.81 [3.52; 6.51]	4.94 [4.34; 5.57]	0.0007
ЛПНП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] LDL (mmol/l), median [Q1;Q3]	2.71 [0.78; 3.99]	2.98 [1.81; 3.85]	<0.006
ЛПВП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] HDL (mmol/l), median [Q1;Q3]	1.11 [0.87; 1.43]	1.13 [0.71; 1.17]	0.080
Триглицериды (ммоль/л), медиана [Q1;Q3] Triglycerides (mmol/l), median [Q1;Q3]	1.33 [1.10; 2.07]	2.34 [1.75; 3.49]	0.029

Примечание: ИМТ - Индекс массы тела, НbA_{1c} - Гликированный гемоглобин, ЛПНП - Липопротеины низкой плотности, ЛПВП Липопротеины высокой плотности. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

Результаты и обсуждение

Прежде чем приступить к анализу ассоциаций полиморфных локусов гена *GIPR* rs2302382 и rs1800437 мы проверили оценку соответствия распределению частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE), и оценили частоты аллелей в двух группах. Для локуса rs2302382 в контрольной группе $P_{Х-В}=0.24$ и в группе пациентов больные $P_{Х-В}= 0.65$. Для локуса rs1800437 $P_{Х-В}= 0.06$ в контроле и $P_{Х-В}= 0.79$ в группе больных.

В таблице 2 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей изученных полиморфных локусов гена *GIPR* в группах больных и здоровых индивидов. Показано, что генотип *AA* полиморфного локуса rs2302382 является вариантом риска, поскольку среди больных на его долю приходилось 7.5% по сравнению с 3.8% в контрольной группе, OR=2.19 (CI95% 1.17-4.09, P=0.033).

По локусу rs1800437 гена *GIPR* статистически значимые различия выявлены для генотипа *CC* OR=2.94 (CI95% 1.25-6.94, P=0.028). Анализ частот аллелей статистически значимых различий не выявил. Результаты продемонстрированы в таблице 2.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *GIPR* в группах больных и здоровых индивидов
Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of *GIPR* gene polymorphisms in patients and healthy individuals

Полиморфный локус	Генотипы, аллели	Контроль абс. (%) (N=397)	Больные абс. (%) (N=197)	P	OR (95% CI)
rs2302382	<i>CC</i> <i>AC</i> <i>AA</i>	237 (59.7%) 145 (36.5%) 15 (3.8%)	267 (54.2%) 189 (38.3%) 37 (7.5%)	0.033	1.16 (0.88-1.53) 2.19 (1.17-4.09)
	<i>C</i> <i>A</i>	619 (78.0%) 175 (22.0%)	723 (73.0%) 263 (27.0%)	0.024	1.28 (1.03-1.60)
rs1800437	<i>GG</i> <i>CG</i> <i>CC</i>	261 (65.7%) 129 (32.5%) 7 (1.8%)	304 (61.7%) 165 (33.5%) 24 (4.9%)	0.028	1.10 (0.83-1.46) 2.94 (1.25-6.94)
	<i>G</i> <i>C</i>	651 (82.0%) 143 (18.0%)	773 (78.0%) 213 (22.0%)	0.059	1.25 (0.99-1.59)

Ассоциация полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

В таблице 3 представлены данные по ассоциации локусов rs2302382 и rs1800437 гена *GIPR* с развитием СД2 в различных моделях по результатам регрессионного анализа; значения отношения шансов (OR) рассчитаны для каждой модели.

Ассоциация с риском развития СД2 по локусу rs2302382 в показана рецессивной модели для генотипа *AA* (OR=2.07 (95% CI 1.12-3.82, P=0.01) и

аддитивной модели, рассчитанной на дозу редкого аллеля *A* (OR=1.29 (95% CI 1.03-1.61, P=0.023). Ассоциация с риском развития СД2 для локуса rs1800437 показана в рецессивной модели (OR=2.85 (95% CI 1.22-6.69, P=0.0093) для генотипа *CC* (табл. 3). С учетом поправки на множественность представленные различия являются статистически значимыми.

Таблица 3. Анализ ассоциации полиморфных локусов *rs2302382* и *rs1800437* гена *GIPR* с развитием СД2
Table 3. Association analysis of *GIPR* polymorphisms *rs2302382* and *rs1800437* with the T2DM development

Ген, полиморфный локус	Генотипы, аллели	Контроль абс. (%) (N=397)	Больные абс. (%) (N=197)	P	OR (95% CI)
rs2302382	<i>C/C</i> <i>A/C-A/A</i> Dominant Доминантная	237 (59.7%) 160 (40.3%)	267 (54.2%) 226 (45.8%)	0.097	1.00 1.25 (0.96-1.64)
	<i>C/C-A/C</i> <i>A/A</i> Recessive Рецессивная	382 (96.2%) 15 (3.8%)	456 (92.5%) 37 (7.5%)	0.016	2.07 (1.12-3.82)
	Additive Аддитивная	---	---	0.023	1.29 (1.03-1.61)
rs1800437	<i>G/G</i> <i>C/G-C/C</i> Dominant Доминантная	261 (65.7%) 136 (34.3%)	304 (61.7%) 189 (38.3%)	0.21	1.19 (0.91-1.57)
	<i>G/G-C/G</i> <i>C/C</i> Recessive Рецессивная	390 (98.2%) 7 (1.8%)	469 (95.1%) 24 (4.9%)	0.009 3	2.85 (1.22-6.69)
	Additive Аддитивная	---	---	0.055	1.26 (0.99-1.61)

Локусы *rs2302382* и *rs1800437* гена *GIPR* сцеплены между собой ($D'=0.87$, $r^2=0.77$). Однако проведенный статистический анализ распределение гаплотипов в группах статистически значимых различий не выявил.

В таблице 4 представлены данные результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с нарушенным пищевым поведением, антропометрическими и биохимическими показателями. Выявлена ассоциация генотипа *CC* локуса *rs1800437* гена *GIPR* с уровнем холестерина OR=1.09 (CI95% 0.33 - 1.85), P = 0.018. Носители

генотипа *CC* локуса *rs1800437* гена *GIPR* имели повышенный уровень холестерина, достигавший 6.32 ммоль/л по сравнению с 5.23 ммоль/л и 5.28 ммоль/л для носителей *GG* и *GC*.

Показана ассоциация локуса локуса *rs2302382* и генотипа *AA* с повышенным уровнем гликированного гемоглобина HbA1c OR=1.04 (CI95% 2.05 - 3.02), P=0.046. Носители генотипа *AA* имели уровень HbA1c 6.29%, тогда как гетерозиготы и гомозиготы по аллелю *C* имели значения 6.02 и 5.26 %, соответственно. Введение поправки на пол, возраст и уровень ИМТ не изменило значение уровня P.

Таблица 4. Результаты анализа ассоциации гена *GIPR* с количественными показателями
Table 4. Results of the association analysis between the *GIPR* gene and quantitative traits

Показатель	Gene, polymorphism Ген, полиморфизм	Genotype Генотип	M±SEM	beta (CI 95%)	P	P _{adj}
ОПП OPP	<i>GIPR_rs2302382</i>	<i>C/C</i>	2.83 (0.07)	-	0.33	0.92
		<i>A/C</i>	2.9 (0.11)	0.07 (-0.19 - 0.32)		
		<i>A/A</i>	3.45 (0.37)	0.62 (-0.22 - 1.45)		
	<i>GIPR_rs1800437</i>	<i>G/G</i>	2.87 (0.07)	-	0.9	0.56
		<i>C/G</i>	2.88 (0.12)	0.01 (-0.25 - 0.27)		
		<i>C/C</i>	2.6 (0.72)	-0.27 (-1.45 - 0.91)		
ЭмПП EmPP	<i>GIPR_rs2302382</i>	<i>C/C</i>	3.09 (0.11)	-	0.093	0.54
		<i>A/C</i>	3.19 (0.15)	0.10 (-0.26 - 0.46)		
		<i>A/A</i>	4.4 (0.45)	1.31 (0.12 - 2.51)		

Ассоциация полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i> <i>C/G</i> <i>C/C</i>	3.1 (0.1) 3.29 (0.16) 2.74 (1.48)	- 0.19 (-0.18 - 0.56) -0.35 (-2.04 - 1.33)	0.54	0.53
ЭкПП ExPP	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	3.4 (0.07)	-	0.82	0.52
		<i>A/C</i>	3.36 (0.1)	-0.05 (-0.28 - 0.19)		
		<i>A/A</i>	3.58 (0.38)	0.18 (-0.60 - 0.96)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	3.43 (0.07)	-	0.48	0.18
		<i>C/G</i>	3.29 (0.09)	-0.15 (-0.39 - 0.09)		
		<i>C/C</i>	3.27 (0.87)	-0.17 (-1.26 - 0.92)		
Возраст Age	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	59.11 (0.64)	-	0.13	0.20
		<i>A/C</i>	56.58 (0.86)	-2.53 (-4.64 - -0.42)		
		<i>A/A</i>	64.33 (3.42)	5.22 (-1.48 - 11.93)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	58.33 (0.62)	-	0.86	0.61
		<i>C/G</i>	58.36 (0.93)	0.03 (-2.17 - 2.24)		
		<i>C/C</i>	60.67 (3.54)	2.34 (-5.91 - 10.58)		
Рост Height	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	161.58 (0.68)	-	0.88	0.78
		<i>A/C</i>	162.12 (1.07)	-0.20 (-2.63 - 2.24)		
		<i>A/A</i>	159 (4.58)	-2.23 (-11.22 - 6.75)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	161.98 (0.7)	-	0.59	0.64
		<i>C/G</i>	160.97 (1.04)	-1.21 (-3.62 - 1.19)		
		<i>C/C</i>	163.5 (2.99)	0.67 (-7.14 - 8.48)		
Вес Weight	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	80.35 (1.26)	-	0.60	0.62
		<i>A/C</i>	82.5 (2.24)	2.15 (-2.57 - 6.88)		
		<i>A/A</i>	85.33 (11.17)	4.99 (-12.77 - 22.75)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	81.12 (1.34)	-	0.61	0.64
		<i>C/G</i>	80.49 (1.96)	-0.62 (-5.38 - 4.13)		
		<i>C/C</i>	88.5 (12.34)	7.38 (-8.05 - 22.82)		
ИМТ BMI	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	30.71 (0.42)	-	0.41	0.40
		<i>A/C</i>	31.36 (0.77)	0.03 (-0.80 - 0.85)		
		<i>A/A</i>	34.27 (5.89)	2.11 (-0.99 - 5.21)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	30.86 (0.45)	-	0.71	0.67
		<i>C/G</i>	31.03 (0.68)	0.35 (-0.48 - 1.18)		
		<i>C/C</i>	33.25 (4.94)	0.23 (-2.47 - 2.94)		
Возраст начала заболевания Age of onset	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	56.02 (0.84)	-	0.21	0.18
		<i>A/C</i>	53.13 (1.27)	-2.53 (-5.40 - 0.33)		
		<i>A/A</i>	56.67 (2.19)	1.03 (-9.78 - 11.83)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	55.27 (0.85)	-	0.86	0.84
		<i>C/G</i>	55.14 (1.28)	-0.32 (-3.22 - 2.58)		
		<i>C/C</i>	51.5 (4.27)	-2.56 (-11.99 - 6.87)		
Duration Длительность	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	6.54 (0.5)	-	0.5	0.5
		<i>A/C</i>	5.63 (0.64)	-0.90 (-2.59 - 0.78)		
		<i>A/A</i>	8 (1)	1.46 (-4.87 - 7.79)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	6.52 (0.5)	-	0.68	0.69
		<i>C/G</i>	5.78 (0.66)	-0.74 (-2.44 - 0.95)		
		<i>C/C</i>	5.75 (1.31)	-0.77 (-6.28 - 4.74)		
Холестерин Cholesterol	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	5.23 (0.06)	0.00	0.74	0.84
		<i>A/C</i>	5.31 (0.08)	0.08 (-0.12 - 0.28)		
		<i>A/A</i>	5.27 (0.33)	0.03 (-0.59 - 0.66)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	5.23 (0.06)	0.00	0.018	0.04
		<i>C/G</i>	5.28 (0.08)	0.06 (-0.15 - 0.26)		
		<i>C/C</i>	6.32 (0.42)	1.09 (0.33 - 1.85)		
Триглицериды Triglycerides	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	1.58 (0.07)	0.00	0.96	0.64
		<i>A/C</i>	1.56 (0.08)	-0.02 (-0.24 - 0.19)		
		<i>A/A</i>	1.65 (0.24)	0.07 (-0.62 - 0.76)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	1.59 (0.07)	0.00	0.88	0.58
		<i>C/G</i>	1.55 (0.06)	-0.04 (-0.26 - 0.19)		
		<i>C/C</i>	1.41 (0.28)	-0.18 (-1.02 - 0.66)		
ЛПВП HDL	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	1.14 (0.03)	0.00	0.51	0.13
		<i>A/C</i>	1.17 (0.04)	0.03 (-0.06 - 0.12)		
		<i>A/A</i>	1 (0.13)	-0.14 (-0.44 - 0.16)		

Ассоциация полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i> <i>C/G</i> <i>C/C</i>	1.12 (0.03) 1.19 (0.04) 1.16 (0.12)	0.00 0.07 (-0.03 - 0.16) 0.03 (-0.33 - 0.40)	0.4	0.07
ЛПНП LDL	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	3.01 (0.08)	0.00	0.86	0.44
		<i>A/C</i>	2.97 (0.1)	-0.04 (-0.31 - 0.22)		
		<i>A/A</i>	3.18 (0.32)	0.17 (-0.67 - 1.01)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	2.99 (0.08)	0.00	0.59	0.86
		<i>C/G</i>	3 (0.11)	0.01 (-0.27 - 0.28)		
		<i>C/C</i>	3.53 (0.56)	0.54 (-0.49 - 1.56)		
С-пептид С-peptide	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	2.28 (0.07)	0.00	0.34	0.37
		<i>A/C</i>	2.87 (0.56)	0.59 (-0.22 - 1.40)		
		<i>A/A</i>	2.05 (0.35)	-0.23 (-2.81 - 2.35)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	2.54 (0.28)	0.00	0.78	0.78
		<i>C/G</i>	2.38 (0.1)	-0.16 (-1.00 - 0.68)		
		<i>C/C</i>	1.53 (0.24)	-1.01 (-4.15 - 2.14)		
HbA1c	<i>GIPR</i> _rs2302382	<i>C/C</i>	5.26 (0.47)	0.00	0.046	0.05
		<i>A/C</i>	6.02 (0.13)	-0.28 (-0.60 - 0.04)		
		<i>A/A</i>	6.29 (0.1)	1.04 (2.05 - 3.02)		
	<i>GIPR</i> _rs1800437	<i>G/G</i>	6.2 (0.1)	0.00	0.84	0.60
		<i>C/G</i>	6.11 (0.14)	-0.09 (-0.42 - 0.25)		
		<i>C/C</i>	6.37 (0.6)	0.17 (-1.08 - 1.41)		

Примечание: ОПП (OPP) – Ограничительное пищевое поведение (Restrictive eating behavior), ЭМПП (EmPP) – Эмоциогенное пищевое поведение (Emotional eating behavior), ЭкПП (ExPP) – Экстернальное пищевое поведение (External eating behavior), ИМТ - Индекс массы тела, HbA1c - Гликированный гемоглобин, ЛПНП - Липопротеины низкой плотности, ЛПВП Липопротеины высокой плотности. Padj уровень значимости с учетом коррекции на половую принадлежность, уровень ИМТ и возраст. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия.

Обсуждение

Эндокринные расстройства являются пятой по величине причиной заболеваемости среди населения мира, при этом диабет является одной из наиболее распространенных форм эндокринных расстройств [Akhlaghipour et al., 2022]. Согласно данным контрольно-эпидемиологических исследований, сейчас в России распространенность сахарного диабета типа составляет 3.31% (5 млн чел.) [Дедов и др. (Dedov et al.), 2023].

GIPR (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor) – это рецептор для гормона GIP, также известного как желудочный ингибиторный полипептид или инкретиновый гормон. Он выделяется клетками кишечника в ответ на прием пищи и выполняет две ключевые функции: стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы (только при повышенном уровне глюкозы — отсюда "глюкозозависимый") и способствует накоплению жира в адипоцитах. Система GIP/*GIPR* играет центральную роль в связи между питанием, метаболизмом жиров и регуляцией уровня глюкозы [Головина и др., (Golovina et al.), 2023].

Ген *GIPR* является вероятным геном-кандидатом развития СД2. Это утверждение имеет силу в связи критической ролью в секреции инсулина и гомеостазе глюкозы *GIPR*, при этом генетические варианты в гене *GIPR* последовательно ассоциируются с риском СД2 и особенностями гликемии [Delpino et al., 2022; Bailey, Flatt, Conlon, 2023; Ghislain, Poitout, 2021; Alkudmani et al., 2025]. Данные о генотипах, полученные в ходе этого исследования подтвердили, что локус rs2302382 был ассоциирован с СД2 в популяции татар, проживающих в РБ. У носителей генотипа *CC* локуса

rs2302382 наблюдается снижение экспрессии гена *GIPR* в жировой ткани [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018], что негативно сказывается на углеводном обмене. Ассоциация подтверждена в различных популяциях, включая Россию и ряд арабских популяций [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2016; Shalaby et al., 2017; Alkudmani et al., 2025]. Данная ассоциация согласуется с полученными нами результатами. Носительство определенных аллелей может коррелировать с более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что усугубляет метаболические нарушения [Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2019]. В нашем исследовании ассоциация генотипа *AA* локуса *GIPR*_rs2302382 была ассоциирована с повышенным уровнем гликированного гемоглобина, данная ассоциация подтверждается другими авторами и показано, что вариант rs2302382 коррелирует с уровнями глюкозы в крови и HbA1c. В частности, у пациентов с СД2 этот полиморфизм часто связан с более высокими уровнями HbA1c, что указывает на менее эффективный гликемический контроль [Alkudmani et al., 2025].

Генетический вариант rs1800437 в гене *GIPR* является миссенс-мутацией (*Glu354Gln*), которая играет значительную роль в метаболизме глюкозы, секреции инсулина и риске развития СД2. По данным литературы установлено, что вариант *C* является протективным для ожирения. Вместе с тем аллель ассоциирован повышенным риском развития СД2 [Manavi Nameghi, 2023]. Данное ассоциация согласуется с нашими данными. Объяснение этому может быть то, что вариант *Gln354* может создавать метаболический профиль, при котором человек менее

склонен к ожирению, но при этом у него может быть сниженная функция бета-клеток поджелудочной железы (из-за ослабленного инкретинового сигнала GIP) и, возможно, меньшие запасы жира, что в условиях стресса делает его более уязвимым к дисгликемии. В данном случае мы можем говорить о генетической предрасположенности к СД2, которая не зависит от ожирения.

Экспрессия гена *GIPR* была выявлена в нейронах гипоталамуса, а также в лимбических и корковых структурах, участвующих в гедонистической регуляции пищевого поведения, что позволяет рассматривать *GIPR* как компонент мозгового инкретин-опосредованного контроля аппетита и энергетического баланса [Тихоненко и др., (Tikhonenko et al.), 2018; Скуратовская и др., (Skuratovskaia et al.), 2018]. Однако в нашем исследовании не было выявлено прямой ассоциации с пищевым поведением у испытуемых.

Заключение

Нами было показано ассоциация исследованных полиморфных локусов гена *GIPR* rs2302382 для генотипа *AA* ($P=0.01$) и rs1800437 для генотипа *CC* ($P=0.0093$) с развитием СД2 в популяции татар РБ. Показано, что генетически обусловленное изменение функции гена *GIPR* влияет на гликемический контроль, ведущий к развитию диабета 2 типа.

Исследование проведено в рамках госзадания Минобрнауки РФ НИР№ 125012900944-7; биологический материал для исследования взят из «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций; работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Агидель".

Рукопись получена редакцией 9 февраля 2026 г.

После доработки 13 марта 2026 г.

Принята к публикации 16 марта 2026 г.

Литература

1. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ*. 2021. 29(2). 26-30.
2. Головина Е.Л., Гришкевич И.Р., Ваизова О.Е. и др. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа: обзор. *Терапевтический архив*. 2023. 95(3). 274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023. 26(2). 104-123. doi: 10.14341/DM13035
4. Кочетова О.В., Авзалетдинова Д.С., Шарипова Л. Ф. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *LEPR* (rs1137100), *LRP5* (rs3736228)

- и *LPL* (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа. *Генетика*. 2019. 55(4). 495–503.
5. Скуратовская Д.С., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенетическое значение однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида для развития нарушений углеводного обмена при ожирении. *Сахарный диабет*. 2016. 19(6). 457–463. DOI: 10.14341/DM7927
6. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., Киренкова Е.В. Роль однонуклеотидных полиморфизмов в гене *GIPR* в изменении секреции гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Биомедицинская химия*. 2018. 64(2). 208–216. DOI: 10.18097/pbmc20186402208
7. Скуратовская Д.А., Вульф М.А., Киренкова Е.В. Роль полиморфизма LEU260PHE гена рецептора инкретина ГПП-1 в патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ожирении. *Сахарный диабет*. 2019. 22(3). 217–224. DOI: 10.14341/DM9974
8. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю. Характеристика пищевого поведения и уровня гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и индексом массы тела более 35 кг/м². *Ожирение и метаболизм*. 2018. 15(1). 30–38. DOI: 10.14341/omet2018130-38
9. Akhlaghipour I, Bina AR, Mogharrabi MR et al. Single-nucleotide polymorphisms as important risk factors of diabetes among Middle East population. *Hum Genomics*. 2022. 16(1). 11. doi: 10.1186/s40246-022-00383-2
10. Alkudmani ZS, Alshuweishi Y, Alsobaie SF et al. Molecular impact of single nucleotide polymorphisms in *GIPR* gene among type 2 diabetes mellitus patients in the Saudi population. *Diabetol Metab Syndr*. 2025. 17(1). 435. doi: 10.1186/s13098-025-02009-8
11. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007. 132(6). 2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
12. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023. 161. 170939. doi: 10.1016/j.peptides.2023.170939
13. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol*. 2022. 51(4). 1120-1141. doi: 10.1093/ije/dyab247
14. El K, Gray SM, Capozzi ME. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021. 7(11). 1948. doi: 10.1126/sciadv.abf1948
15. El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides*. 2020. 125. 170213. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170213
16. Ghislain J, Poirout V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus - progress and challenges. *Nat. Rev Endocrinol*. 2021. 17(3). 162-175. doi: 10.1038/s41574-020-00459-w
17. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(6). 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425

18. Manchanda Y, Bitsi S, Chen S. Enhanced Endosomal Signaling and Desensitization of GLP-1R vs GIPR in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology*. 2023. 164(5). bqad028. doi: 10.1210/endo/bqad028
 19. Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes mellitus*. 2020. 22(5). 461-466. doi: 10.14341/DM11493
 20. Nameghi SM. Association of GIPR gene variant on the risk of type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Endocrine and Metabolic Science*. 2023. 13. 100140. doi: 10.1016/j.endmts.2023.100140
 21. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage - a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab*. 2018. 29(5). 289-299. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.003
 22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007. 81(3). 559-575. doi: 10.1086/519795
 23. Seino Y, Yamazaki Y. Roles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in diet-induced obesity. *J Diabetes Investig*. 2022. 13(7). 1122-1128. doi: 10.1111/jdi.13816
 24. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017. 19(9-10). doi: 10.1002/jgm.2973
 25. Veeken LD, Kulsum ID, Lestari BW. High Rates of Mortality During Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Among Individuals With Diabetes Mellitus and Low Body Mass Index. *Open Forum Infect Dis*. 2025. 12(7). ofaf344. doi: 10.1093/ofid/ofaf344
- References**
1. Akhlaghipour I, Bina AR, Mogharrabi MR et al. Single-nucleotide polymorphisms as important risk factors of diabetes among Middle East population. *Hum Genomics*. 2022. 16(1). 11. doi: 10.1186/s40246-022-00383-2
 2. Alkudmani ZS, Alshuweishi Y, Alsobaie SF et al. Molecular impact of single nucleotide polymorphisms in GIPR gene among type 2 diabetes mellitus patients in the Saudi population. *Diabetol Metab Syndr*. 2025. 17(1). 435. doi: 10.1186/s13098-025-02009-8
 3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007. 132(6). 2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
 4. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023. 161. 170939. doi: 10.1016/j.peptides.2023.170939
 5. Barsukov IA, Demina AA. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *RMJ*. 2021. 2. 26-30. (In Russian)
 6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023. 26(2). 104-123. doi: 10.14341/DM13035 (In Russian)
 7. Delpino FM, Figueiredo LM, Bielemann RM. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol*. 2022. 51(4). 1120-1141. doi: 10.1093/ije/dyab247
 8. El K, Gray SM, Capozzi ME. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021. 7(11). 1948. doi: 10.1126/sciadv.abf1948
 9. El K, Campbell JE. The role of GIP in α -cells and glucagon secretion. *Peptides*. 2020. 125. 170213. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170213
 10. Ghislain J, Poitout V. Targeting lipid GPCRs to treat type 2 diabetes mellitus - progress and challenges. *Nat. Rev Endocrinol*. 2021. 17(3). 162-175. doi: 10.1038/s41574-020-00459-w
 11. Golovina EL, Grishkevich IR., Vaizova OE. Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review. *Ter Arkh*. 2023. 95(3). 274-278. doi: 10.26442/00403660.2023.03.202150
 12. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(6). 1983-92. doi: 10.1210/jc.2014-1425
 13. Kochetova OV, Avzaletdinova DS, Sharipova LF. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Genetics*. 2019. 55(4). 495-503.
 14. Manchanda Y, Bitsi S, Chen S. Enhanced Endosomal Signaling and Desensitization of GLP-1R vs GIPR in Pancreatic Beta Cells. *Endocrinology*. 2023. 164(5). bqad028. doi: 10.1210/endo/bqad028
 15. Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes mellitus*. 2020. 22(5). 461-466. doi: 10.14341/DM11493
 16. Nameghi SM. Association of GIPR gene variant on the risk of type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Endocrine and Metabolic Science*. 2023. 13. 100140. doi: 10.1016/j.endmts.2023.100140
 17. Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage - a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab*. 2018. 29(5). 289-299. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.003
 18. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007. 81(3). 559-575. doi: 10.1086/519795
 19. Seino Y, Yamazaki Y. Roles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in diet-induced obesity. *J Diabetes Investig*. 2022. 13(7). 1122-1128. doi: 10.1111/jdi.13816
 20. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017. 19(9-10). doi: 10.1002/jgm.2973
 21. Skuratovskaia DS, Vasilenko MA, Fattakhov NS. Pathogenetic significance of single nucleotide polymorphisms in the gastric inhibitory polypeptide receptor gene for the development of carbohydrate metabolism disorders in obesity. *Diabetes mellitus*. 2016. 19(6). 457-463. doi: 10.14341/DM7927 (In Russian)

Ассоциация полиморфных вариантов гена *GIPR* с диабетом 2 типа

22. Skuratovskaia DA, Vulf MA, Kirienkova EV. The role of single nucleotide polymorphisms in GIPR gene in the changes of secretion in hormones and adipokines in patients with obesity with type 2 diabetes. *Biomeditsinskaja khimiia*. 2018. 64(2). 208-216. doi: 10.18097/pbmc20186402208 (In Russian)
23. Skuratovskaia DA, Vulf MA, Kirienkova EV. The role of LEU260PHE polymorphism of the receptor gene to GLP-1 incretin in the pathogenesis of diabetes type 2 diabetes with obesity. *Diabetes mellitus*. 2019. 22(3). 217-224. doi: 10.14341/DM9974 (In Russian)
24. Tikhonenko EV, Tsoi UA, Vasilieva EYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35 kg/m². *Obesity and Metabolism*. 2018. 15(1). 30-38. doi: 10.14341/omet2018130-38 (In Russian)
25. Veeken LD, Kulsum ID, Lestari BW. High Rates of Mortality During Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Among Individuals With Diabetes Mellitus and Low Body Mass Index. *Open Forum Infect Dis*. 2025. 12(7). ofaf344. doi: 10.1093/ofid/ofaf344