Е.С. Титова,
С.С. Шишкин

# Актуальные проблемы биоэкономики, роль постгеномных дисциплин

Москва, 2023

Е.С. Титова, С.С. Шишкин

# Актуальные проблемы биоэкономики, роль постгеномных дисциплин

Москва
2023

УДК 606.62:338.4
ББК 65.20
Т45

*Рекомендовано к печати решением Ученого совета*
*Федерального исследовательского центра*
*«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук*

*Рецензенты:*
***Чернуха И.М.*** *академик РАН, докт. техн. наук, профессор*
***Бондарчук Н.В.*** *докт. эконом. наук, профессор*

Т45 **Актуальные проблемы биоэкономики, роль постгеномных дисциплин**: монография / Е. С. Титова, С. С. Шишкин. – Москва: ВАШ ФОРМАТ, 2023. – 406 с.
ISBN 978-5-00147-529-3

В монографии обобщены современные представления о формировании и развитии биоэкономики, что было обусловлено использованием крупных достижений наук о жизни в начале XXI века. Эта книга состоит из трех частей, в первой из которых представлены общие сведения о появлении ряда промышленных биотехнологий и их применении для решения различных актуальных экономических задач, включающих производство биотоплива, биофармпрепаратов и различных биопродуктов, в частности для пищевой промышленности. Во второй части монографии рассмотрены актуальные проблемы развития геномики и других постгеномных дисциплин (транскриптомики, протеомики, метаболомики), которые позволили создать научную базу для широкого набора биотехнологий, находящих применение в современной биоэкономике. Третья часть содержит материалы, связанные с проблемами подготовки высококвалифицированных кадров для работ в различных науках о жизни и биоэкономике. Наряду с литературными сведениями, в монографию включены результаты многолетней педагогической работы авторов со студентами и аспирантами, обучавшимися отдельным наукам о жизни и выбравшими эти дисциплины в качестве своих профессий.

Книга предназначена для аспирантов и научных работников, интересующихся современными проблемами биоэкономики, а также для студентов профильных ВУЗов. Она может представлять интерес и для молекулярных биологов, генетиков, а также для других специалистов, которые работают над адаптацией биотехнологий для решения различных экономических задач или над созданием новых промышленных биотехнологий.

*Авторы:*

***Титова Е.С.*** *канд. экон. наук, вед. научн. сотр.,*
*Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова*

***Шишкин С.С.*** *докт. биол. наук, профессор, гл. научн. сотр.,*
*ФИЦ Биотехнологии РАН*

УДК 606.62:338.4
ББК 65.20

ISBN 978-5-00147-529-3

© Титова Е.С., Шишкин С.С.
© ФИЦ Биотехнологии РАН

**Оглавление**

**Предисловие** **5**
Список основных сокращений 7
**Введение** **9**
***Часть I. Становление и общие направления развития биоэкономики*** **18**
**Глава 1. Биоэкономика – это экономика знаний, биотехнологий и инноваций** **20**
1.1. Инновационные волны, индустриальные революции – от знаний для экономики к экономике знаний 21
1.2. Рост знаний в биологии и становление биоэкономики 31
1.3. Общие промышленные биотехнологии и инновационные подходы в биоэкономике 41
**Глава 2. Биотехнологии получения и производства биотоплива из растительного сырья** **51**
2.1. Культивируемые растения как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива 52
2.2. Дикорастущие растения как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива 70
2.3. Водоросли как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива 79
**Глава 3. Биоэкономика фармпрепаратов и биопродуктов для пищевой промышленности** **85**
3.1. Биоэкономика фармпрепаратов 86
3.2. Биопродукты для пищевой промышленности 111
3.3. Продукты агробиотехнологий 115
**Глава 4. Биоэкономика в решении экологических проблем** **121**
4.1. Загрязнения водной среды и биоэкономика 122
4.2. Пути к решению проблем накопления агропромышленных и твердых бытовых отходов, место биоэкономики 133
4.3. Климатические изменения, парниковые газы и биоэкономика 144
***Часть II. Геномика и другие постгеномные дисциплины для биоэкономики*** **154**
**Глава 5. Общие представления о геномике и ее роли в развитии биотехнологий для биоэкономики** **155**
5.1. Развитие технологий ДНК-секвенирования и становление геномики 157
5.2. Геномика в развитии представлений о геномах различных организмов (вирусы, про- и эукариоты) 171

5.3. От геномики к биотехнологиям и биоэкономике, геномное редактирование и некоторые перспективы 178
**Глава 6. Формирование транскриптомики и протеомики, их роли в развитии биотехнологий для биоэкономики 186**
6.1. Транскриптомика и транскриптомные технологии 187
6.2. Протеомика и некоторые протеомные технологии 197
6.3. От транскриптомики и протеомики к промышленным, сельскохозяйственным и другим биотехнологиям, необходимым для биоэкономики 208
**Глава 7. Метаболомика, другие постгеномные дисциплины и метаболическая инженерия в развитии биотехнологий для биоэкономики 216**
7.1. Метаболомика и отдельные родственные омики 217
7.2. Нутригеномика, фудомика и другие омики, ориентированные на обеспечение рационального питания 228
7.3. Метаболическая инженерия 238
***Часть III. Проблемы подготовки кадров для биоэкономики* 249**
**Глава 8. Развитие систем высшего образования в XXI веке с учетом достижений наук о жизни 250**
8.1. Общие тенденции и проблемы в развитии систем высшего образования, ориентированного на науки о жизни 251
8.2. Подходы к организации систем высшего образования в мире (опыт использования Болонской и альтернативных систем) 262
8.3. Общие черты реформирования системы высшего образования в России (от принятия Болонской системы и до выхода из неё) 273
**Глава 9. Подготовка кадров высшей квалификации (аспирантура) для биоэкономики и наук о жизни 282**
9.1. Аспирантура как особый этап в подготовке кадров высшей квалификации 283
9.2. Реформирование аспирантуры в России в XXI веке 292
9.3. Подготовка аспирантов в ФИЦ Биотехнологии РАН: компромисс традиций и реформ 305
Приложение к главе 9 314
**Заключение 318**
**Список цитированных источников 324**

## Предисловие

Идея написания этой книги появилась около пяти лет назад и была непосредственно связана с разными аспектами научно-исследовательской работы, которая проводилась в Федеральном исследовательском центре «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, а также с организацией и осуществлением образовательного процесса для аспирантов, обучающихся в этом Центре. Непосредственная подготовка рукописи продолжалась около трех лет и сопровождалась знакомством со множеством публикаций, часть из которых составила внушительный список цитированной литературы (более 1300 ссылок).

О сложности данной задачи можно судить по тому, что даже по некоторым разделам затрагиваемой тематики ежегодно публикуются десятки тысяч статей. С учетом этого отбор публикаций для использования в работе (и соответственно для включения в список цитированной литературы) осуществлялся по определенным принципам. Во-первых, предпочтение при прочих равных условиях отдавалось статьям, опубликованным в высокорейтинговых журналах (Nature, Science, Cell и др.), а также в профильных зарубежных и отечественных журналах. Во-вторых, особое внимание уделялось обзорам, поскольку ссылка на такие статьи позволяла представить значительный объем информации без чрезмерного роста списка цитированной литературы. В-третьих, хотя материал, приведенный в книге, позволял проводить соответствующий анализ на глубину до десяти лет (а иногда и далее), первоочередное место для цитирований отводилось публикациям трех предыдущих лет (2020-2022 гг.). Наконец, нам представлялось важным использовать для цитирований такие работы, полный текст которых мог быть доступен для читателей. Соответственно, каждая ссылка содержала название публикации и снабжалась максимально полным адресом обычно по форме, соответствующей ссылкам. При этом из-за того, что количество авторов во многих цитированных работах достигало десятков (а иногда и сотен) человек мы решили в каждой ссылке приводить фамилии только первых трех – четырех авторов с указанием «et al.» или «с соавт.», как традиционно использовалось в отечественной научной литературе.

В представляемой монографии имеется девять глав, посвященных отдельным актуальным проблемам биоэкономики и связанным с ней наукам о жизни. Автором четырех из этих глав (1, 2, 8 и 9) является Е.С. Титова, двух глав (5 и 6) – С.С. Шишкин, и ещё три главы (3, 4

и 7), а также разделы Введение и Заключение стали результатами совместного творчества.

Выражаем благодарность зам. директора ФИЦ Биотехнологии РАН к.б.н. А.М. Камионской, зав. лабораторией ФИЦ Биотехнологии РАН, член-корр. РАН Е.Б. Прохорчуку за помощь в сборе материалов.

Искренние благодарности также приносим рецензентам данной монографии академику РАН И.М. Чернухе и профессору Н.В. Бондарчук за доброжелательное обсуждение нашей работы и поддержку.

Отдельную благодарность за помощь в оформлении оригинал-макета и поддержку при подготовке монографии выражаем руководителю пресс-службы ФИЦ Биотехнологии РАН Е.В. Соколовой и ученому секретарю ФИЦ Биотехнологии РАН, к.б.н. А.Ф. Орловскому.

*Е.С. Титова, С.С. Шишкин*

## Список основных сокращений

| | |
|---|---|
| а.о | аминокислотные остатки |
| АПК | агропромышленный комплекс |
| БД | база данных |
| БЗЦ | биоэкономика замкнутого цикла |
| БПГЭ | белковые продукты генной экспрессии |
| БТ | биотопливо |
| ВИЭ | возобновляемые источники энергии |
| ВО | высшее образование |
| ВОЗ (WHO) | Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization) |
| ВПО | высшее профессиональное образование |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ГМЦ | гемицеллюлоза |
| ГОС | государственный образовательный стандарт |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ДЭ | двумерный электрофорез |
| ИИ | искусственный интеллект |
| ИФА (ELISA) | иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay) |
| ИЧК | индекс человеческого капитала |
| кб (kb) | килобаза (kilobase) |
| мкм | микрометр |
| МС (MS) | технологии масс-спектрометрии (mass spectrometry) |
| НЖ | науки о жизни |
| НК | нуклеиновые кислоты |
| НОЦ МУ | научно-образовательные центры мирового уровня |
| НЦМУ | научные центры мирового уровня |
| нм | нанометр |
| н-р | например |
| ПААГ | полиакриламидный гель |
| ПБТ | производство биотоплива |
| п.о. (bp) | пары оснований |
| ПФП | пентозофосфатный путь |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| РНК | рибонуклеиновая кислота |
| СД | сахарный диабет |
| ТБО (ТКО) | твердые бытовые (коммунальные) отходы |
| т.п.н. | тысяча пар нуклеотидов |
| ФГОС | федеральные государственные образовательные стандарты |
| ФГТ | федеральные государственные требования |
| ФСГ | фолликулостимулирующий гормон |
| ЭДж | экзаджоуль |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Национальное агентство санитарного надзора Бразилии) |
| Da | дальтон |
| DAC | direct air capture (прямой захват воздуха) |
| DCW (СВК) | dry cell weight (сухой вес клетки) |
| DDBJ | DNA Data Bank of Japan (база данных ДНК Японии) |
| EFSA | European Food Standards Authority (Европейское управление по стандартам пищевых продуктов) |

| | |
|---|---|
| EMA | European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам) |
| EMBL | European Molecular Biology Laboratory (Европейская лаборатория по молекулярной биологии) |
| EUA-CDA | The European University Association Council for Doctoral Education (Совет ассоциации европейских университетов по аспирантуре) |
| Fab | antigen binding fragments (антиген-связывающие фрагменты) |
| FAO (ФАО) | Food and Agriculture Organization of the United Nations (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН) |
| FDA | Food and Drug Administration USA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) |
| IgG, IgA, IgM, IgD, IgE | иммуноглобулины классов G, A, M, D, E |
| IRENA | International Renewable Energy Agency (Международное агентство по возобновляемым источникам энергии) |
| Mab | monoclonal antibodies (моноклональные антитела) |
| miRNA | микро-РНК |
| MPF | microbial protein feed (кормовой белок микробного происхождения) |
| NCBI | National Centre for Biotechnology Information (Национальный центр биотехнологической информации в США, содержащий в своей структуре ряд баз данных, ссылки на которые приводятся в работе (Protein, OMIM, Gene, SNP, PubMed)) |
| NET | negative emissions technologies (технологии отрицательных выбросов) |
| NGS | next-generation sequencing (новые поколения секвенирования) |
| NIH | National Institutes of Health (Национальные институты здоровья США) |
| NLM | National Library of Medicine (Национальная библиотека медицины США) |
| ONT | Oxford Nanopore Technology |
| Pab | polyclonal antibodies (поликлональные антитела) |
| PCALs | Polyclonal antibody libraries (библиотеки полноразмерных поликлональных антител) |
| SCLO | Swiss Catalogue of Learning Objectives (Швейцарский каталог целей обучения) |
| UniProt | The Universal Protein Resource (обобщённый международный информационный ресурс, содержащий знания о важнейших свойствах белков) |
| WT | wild type (дикий тип) |

Расшифровки других сокращений и аббревиатур, а также использованных терминов дается непосредственно в тексте монографии.

Рисунки выполнены с использованием программного продукта EdrawMax (https://www.edrawmax.com/).

# Ведение

Термин «биоэкономика» («bioeconomy») начал активно использоваться в мировой научной литературе фактически со второй половины второй декады XXI века, н-р, [De Lorenzo V., Schmidt M. 2018; Takala T. et al. 2019; Fava F. et al. 2021]. Анализ количества публикаций со словом «bioeconomy» показал, что за первую декаду XXI века только единичные работы с ключевым словом «bioeconomy» ежегодно аннотировались в БД ScienceDirect. Во второй декаде число подобных публикаций за каждый год стремительно увеличивалось: с 36 в 2011 г. до 1021 в 2020 г., а к концу 2022 г. оно достигло уже двух тысяч (подробнее см. в главе 1).

Таким образом, очевидно, что к проблемам биоэкономики сложился значительный интерес, и этот интерес стремительно растет.

В первой декаде XXI века Европейская комиссия определила биоэкономику, как деятельность, основанную на знаниях («Knowledge-Based Bio-Economy, KBBE»), которая предусматривает преобразования знаний наук о жизни (НЖ) в новые, устойчивые, экологически эффективные и конкурентоспособные продукты, по [Aguilar A. et al. 2010]. В сферу биоэкономики могут входить самые разные отрасли и сектора экономики, которые используют и управляют биологическими ресурсами, обеспечивая производство многочисленных биопродуктов и оказывая связанные с этим услуги. Данной проблематике уже посвящены многие тысячи публикаций, так, только во второй декаде XXI века в печати появилось около 40 тысяч работ с ключевыми словами «industrial biotechnology», которые были аннотированы в БД PubMed. Многие авторы указывают на значение промышленных биотехнологий для формирования ключевых направлений в стратегиях устойчивого развития общества, н-р, [Quinn J.C., Davis R. 2015; Титова Е.С. 2017; Бобылев С.Н. с соавт. 2017; Stadler T., Chauvet J.M. 2018; Aguilar A. et al. 2019; Hasselström L. et al. 2020].

В зарубежной печати биоэкономике отводят созидательные роли в формировании экономических систем, основанных на использовании возобновляемых биологических ресурсов, н-р, [Peña D.A. et al. 2018; Stadler T., Chauvet J.M. 2018; Aguilar A. et al. 2019; Robert N. et al. 2020; Hadley Kershaw E. et al. 2021]. Считается, что формирование и развитие биоэкономики происходит благодаря широкому и тесному взаимодействию между наукой, промышленностью и обществом. Многочисленные публикации по данной проблематике дают основания считать, что именно новые знания и создаваемые на их основе новые

биотехнологии, а также разнообразные инновации формируют научный фундамент, на котором выстраивается современная биоэкономика.

В русскоязычной научной литературе термин «биоэкономика» встречается сравнительно нечасто и трактуется в отдельных работах несколько по-разному. Например, биоэкономику описывают как комплекс стратегий, ориентированных на защиту окружающей среды от антропогенных воздействий в сочетании с применением эффективных биотехнологий для использования природных ресурсов или, как хозяйственно-экономическую деятельность, осуществляемую с помощью промышленных биотехнологий [Гордеева И.В. 2019; Руденко И.Р. 2020; Ярош О.Б., Кобечинская В.Г. 2020]. При этом отдельные авторы концентрируют свое внимание на анализе зарубежных работ по биоэкономике, н-р, [Пипия Л.К., Дорогокупец В.С. 2019; Бекмурзаева Р.Х. 2021; Герцик Ю.Г. с соавт. 2022]. Опубликовано уже и несколько отечественных монографий, посвященных разным аспектам биоэкономики, в частности, связанным с цифровизацией, инновационной деятельностью, а также с формированием законодательства, регулирующего взаимоотношения между академическим сообществом, практиками и бизнесом, н-р, [Максимцев И.А. с соавт. 2019; Руденко И.Р., Бессонова Е.А. 2022].

При этом во множестве статей о достижениях и перспективах развития биоэкономики с разных позиций рассматривается значение создаваемых биотехнологий. Например, в обзорной работе Gartland K.M. et al. (2013) с говорящим названием «Продвижение к «золотому веку» биотехнологии» указано, что биотехнологии используют возобновляемые ресурсы – вещества, материалы или экстракты, получаемые из живых клеток, благодаря чему уже были созданы 22 миллиона рабочих мест для европейцев. По мнению цитированных авторов, таким образом обеспечиваются возможности для глобального экономического роста в XXI столетии. Соответственно, рассмотрение комплекса разрабатываемых вопросов, связанных с формированием фундамента биоэкономики на основе традиционных экономических подходов и ролью в этом биотехнологии, а также других НЖ, представляется одной из важных задач данной книги.

В настоящее время биоэкономика затрагивает самые разные области промышленности, сельского хозяйства и другие виды деятельности от производства пищевых продуктов до биомедицины [Stadler T., Chauvet J.M. 2018; Boyarov A. et al. 2021; Hájek M. et al. 2021]. При этом можно отметить, что в биоэкономике сформировалось

несколько направлений, которые характеризуются особенно крупными достижениями. Среди них по многим критериям особое внимание привлекает производство биотоплива (БТ), что находит отражение в десятках обзоров, н-р, [Guo M. et al. 2019; Lu H. et al. 2022; Devi A. et al. 2022].

Промышленное производство БТ началось ещё в прошлом веке (н-р, по обзорам [Zaldivar J. et al. 2001; Gray K.A. et al. 2006]) и оно было ориентировано на получение различных жидких, твердых и газообразных продуктов, способных к сгоранию, сырьем для которых служат самые разные биоматериалы – биомасса растительного или животного происхождения. Такая биомасса содержит разнообразные органические вещества, которые образовались в результате жизнедеятельности множества живых организмов, образующих, в частности, отходы сельского и лесного хозяйства, а также бытовые и промышленные органические отходы [Hadhoum L. et al., 2016; Yu I.K.M. et al. 2017; Cao L. et al. 2017]. В качестве примера, отметим, что в конце второй декады XXI века был опубликован разносторонний анализ того, как в США проводятся интенсивные исследования по созданию новых биотехнологий, а также оптимизации известных, для эффективного производства БТ (и других ценных продуктов) из биомасс различного происхождения [Guo M., Song W. 2019]. Эти авторы отметили, что в 2017 году в США было произведено более 65,4 млрд литров жидкого БТ, а также 2500 сертифицированных биопродуктов, что обеспечило вклад около 2,5% в экономику данной страны.

Более того, в указанный период биомассу стали рассматривать как условно четвертый источник среди наиболее потребляемых источников энергии в мире (после трех традиционных источников энергии – нефти, угля и природного газа) [Cao L. et al. 2017]. По некоторым оценкам 14% мирового потребления первичной энергии приходится на биомассу [Déniel M. et al. 2016; Haarlemmer G. et al. 2016; Cao L. et al. 2017]. При этом отмечалось и существование значительных перспектив для развития, н-р, годовой объем производства сельскохозяйственной соломы в Китае может достигать 740 млн. тонн, что эквивалентно 317 млн. тонн угля по калориям [Zhang D. et al. 2016; Cao L. et al. 2017].

Список биотоплив, производимых многих странах мира от США [Gray K.A. et al. 2006] и Бразилии [Lopes M.L. et al. 2016] на Западе до Малайзии на Востоке [Aditiya H.B. et al. 2016], уже достаточно обширен, он включает биоэтанол, биодизель, биогаз, биоводород и ряд других.

Таким образом, продолжение изучения комплекса биоэкономических вопросов, связанных с производством БТ является актуальным и перспективным.

Другое важное и активно развивающееся направление образуют работы, связанные с созданием и организацией производства других биопродуктов, особенно биофармпрепаратов («biopharmaceuticals»). Термин «biopharmaceuticals» относят к многочисленным группам фармпрепаратов, которые получают в биотехнологических процессах с использованием разнообразных методов, созданных к настоящему времени благодаря достижениям НЖ [Rader R.A. 2008; Mitragotri S. et al. 2014; Kesik-Brodacka M. 2018]. В XXI веке по этой тематике сформирован крупный информационный массив, который, н-р, в БД PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) представлен миллионами публикаций. В частности, поиск по ключевому слову «biopharmaceuticals» обнаруживает более двух миллионов восьмисот тысяч статей, зарегистрированных в этой базе данных за 2001-2022 гг.

Наряду с биофармпрепаратами организовано и успешно развивается производство разнообразных биопродуктов, используемых как в пищевой промышленности, так и при производстве кормов, н-р, [Vodnar D.C. et al. 2021; Kim S. et al. 2022; Gupta I. et al. 2022]. Отмечается, что растущим спросом пользуются, пищевые добавки (натуральные ароматизаторы, пищевые красители) и другие важные составляющие, однако по некоторым литературным данным спрос на ряд таких продуктов биоэкономики пока не удается удовлетворить, н-р, [Zhou Y. et al. 2019; Vodnar D.C. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022].

Коммерциализированные биопродукты в США, н-р, представлены и различными промышленно значимыми биополимерами, а также другими соединениями, включая так называемые биоадгезивы [Guo M., Song W. 2019]. При этом по данным цитированных выше авторов из США за 2017 г. благодаря развитию биоэкономики было создано около четырех миллионов рабочих мест.

В качестве ещё одного крупного направления в биоэкономике представляется важным отметить разнообразные усилия, направленные на устранение негативных изменений окружающей среды, которые связывают с различными антропогенными причинами. В частности, показано, что значительное влияние на окружающую среду оказывают накапливающиеся с возрастающей интенсивностью сельскохозяйственные, бытовые и промышленные отходы [De Corato U. 2020; Mathioudakis D. et al. 2021; Gaur V.K. et al. 2022]. Работы по разработке эффективных биотехнологий для утилизации подобных отходов при-

вели к созданию специализированных предприятий, которые, в свою очередь, фактически стали важным направлением в современной биоэкономике [Bilal M., Iqbal H.M.N. 2019; Titova E.S. 2019; Pan S.Y. et al. 2021].

Вышеупомянутые четыре комплекса биоэкономических вопросов рассматриваются в соответствующих главах первой части данной книги.

Очевидно, что важнейшими условиями для развития биоэкономики стали достижения НЖ в XXI веке [Bott M., Eggeling L. 2017; Peña D.A. et al. 2018; Krüger A. et al. 2020; Hájek M. et al. 2021]. Прелюдией к этому, несомненно, стало успешное завершение нескольких геномных проектов и среди них особенно проекта «Геном человека» [International Human Genome Sequencing Consortium 2001; 2004, Venter C.J. et al. 2001]. Вследствие этого, современный этап развития НЖ часто характеризуют как постгеномный период, н-р, [Vilain E. 1998; Anderson N.G. et al. 2001; Примроуз С., Твайман Р. 2008; Шишкин С.С. 2016; Miladinovic D. et al. 2021].

Практически параллельно с реализацией геномных проектов формировалась и развивалась новая научная дисциплина, названная геномикой (genomics) от английского слова «genome» [Баев А.А. 1990; McKusick V.A. 1997; Примроуз С., Твайман Р. 2008]. В XXI веке геномика стала одним из важнейших драйверов для разработок эффективных технологий, пригодных для использования в промышленности и тем самым внесла крупный вклад в становление биоэкономики.

Термин «геномика» оказался настолько удачным, что на рубеже XX и XXI веков появились и стали использоваться производные от него термины с общим суффиксом «омик» для обозначения ряда особых так называемых постгеномных научных дисциплин (транскриптомика, протеомика, метаболомика и др.). В начале второй декады XXI века вместе с геномикой, транскриптомикой, протеомикой и метаболомикой стали выделять уже около 200 разных «омик» по [Grassmann J. et al. 2012]. Некоторые из подобных «омик» пока рассматриваются, как отдельные научные направления. Другие (н-р, липидомика, гликомика, нутриомика), со временем, превратились в самостоятельные научные дисциплины, имеющие собственные объекты исследований, методологию и методический арсенал.

Результаты, получаемые «омиками», постоянно расширяются и в настоящее время характеризуются как «большие данные» («big data»), работа с которыми, естественно, требует привлечения биоин-

формационных технологий и использования соответствующих БД, н-р, по [Ryan M.J. et al. 2019; Tolani P. et al. 2021].

Достижениям различных «омик» за последнее десятилетие посвящены сотни обзоров и многие тысяч статей, н-р, [Omenn G.S. 2011; Shishkin et al. 2013; Wörheide et al. 2021]. «Омики» создали беспрецедентное количество ресурсов для создания и продвижения инноваций в экономику и для формирования многих подходов, направленных на решение глобальных проблем, таких как здоровье человека, продовольственная безопасность, альтернативные источники энергии и экологическая устойчивость, н-р, [Misra N. et al. 2013; Jimenez-Sanchez G. 2015; Krüger A. et al. 2020].

В целом, результаты, полученные с помощью «омик», обеспечили принципиальное расширение фундаментальных знаний о закономерностях ключевых жизненных процессов и внесли свой вклад в решение многих прикладных задач, н-р, по [Jimenez-Sanchez G. 2015; Veenstra T.D. 2021]. Так, на этой основе отмечаются различные достижения в сельском хозяйстве, молочном и мясном животноводстве, рыболовстве, аквакультуре и лесной промышленности, которые обеспечил эффективный отбор генетических вариантов живых организмов, обладающих признаками, имеющими экономическую ценность. Вместе с тем, пока сохраняются определенные препятствия, на пути, связанном с получением новых надежных научных данных, разработкой экономически эффективных биотехнологий, а также с чувствительными этическими, экономическими, экологическими, правовыми и социальными аспектами применения геномики и других «омик» [Misra N. et al. 2013; Jimenez-Sanchez G. 2015; Krüger A. et al. 2020]. Некоторые материалы, касающиеся «омик» и других постгеномных дисциплин рассматриваются в трех главах второй части нашей книги.

Важно отметить, что появление и развитие «омик» сыграло важные роли в создании геномной и других видов биоинженерии («bioengineering»).

Термин «bioengineering» начал использоваться ещё с середины XX века для обозначения научного направления, которое предусматривало интеграцию ряда естественных и технических наук для достижения определенных практических целей, в частности, ориентированных на биоэкономику [Kaznessis Y.N. 2007; Derksen M.H., Horstman K. 2008; Aguilar A. et al. 2019]. Постепенно биоинженерию стали рассматривать как особую научную дисциплину, работающую над решением многих комплексных проблем от создания искусственных тканей и органов до разработки генетически модифицированных организмов (ге-

нетическая инженерия), а также конструирования соединений с заданными свойствами (белковая инженерия, инженерная энзимология, метаболическая инженерия) и т.д. [Zaldivar J. et al. 2001; Krüger A. et al. 2020; Gjorevski N. et al. 2022].

Следует отметить, что во второй декаде и в начале третьей декады XXI века наблюдается значительный рост числа ежегодных публикаций с ключевым словом «bioengineering» (Рис. В1.). При этом рост для ключевых слов «bioengineering», «bioengineering review» и «bioengineering industrial» достиг 4,9, 5,9 и 9,3 раз, соответственно. Иными словами, количество работ, связанных с промышленной биоинженерией, увеличилось в более чем в девять раз, а при общем росте – около пяти раз.

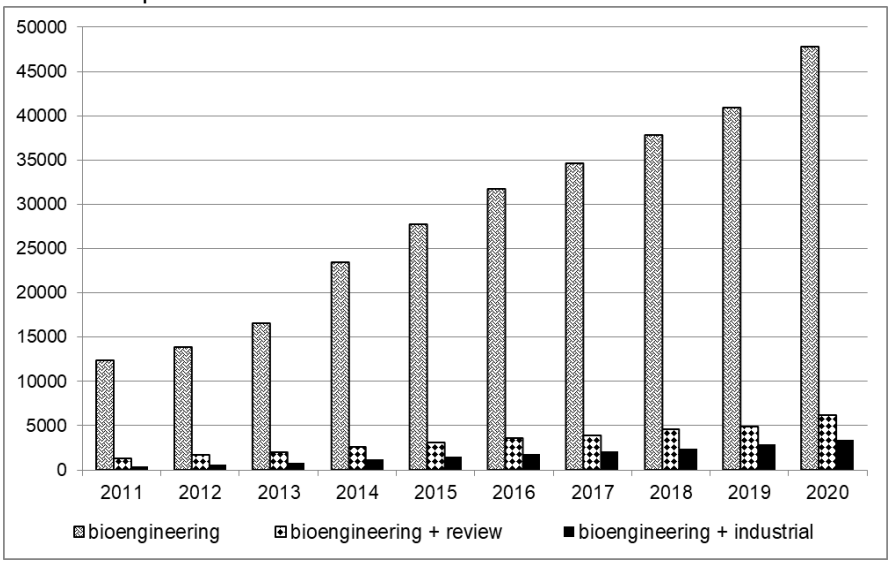



Рис. В1. Количество ежегодно аннотируемых статей с заданными ключевыми словами, 2011-2021, ед. по [NCBI PubMed]

Очевидно, что в ближайшей перспективе для развития биоэкономики ключевое значение будет иметь и решение комплекса вопросов, связанных с подготовкой квалифицированных кадров, которые продолжат проведение научно-исследовательских работ в различных областях биотехнологии (и смежных НЖ), а также обеспечат бесперебойное функционирование создаваемых заводов, формируемых в рамках развития биоэкономики. Предполагается, что именно за счёт квалифицированных кадров может осуществляться необходимая поддержка интегрированной и динамичной промышленной среды с обес-

печением существующих и созданием новых производственно-сбытовых цепочек. При этом, несомненно, такие специалисты должны будут обладать знаниями, умениями и навыками, позволяющими использовать достижения не только традиционных НЖ, но и развивающихся постгеномных дисциплин [Ryan M.J. et al. 2019; Титова Е.С. с соавт. 2020; Tolani P. et al. 2021].

Указанные задачи, связанные растущими запросами биоэкономики на квалифицированные кадры, в целом, можно рассматривать как определенные вызовы, требующие модернизации образования по НЖ. Именно создание армий квалифицированных специалистов станет принципиально важным условием, как для продолжения научно-исследовательских работ в различных областях биотехнологии (а также в смежных НЖ), так и для бесперебойного функционирования производственных комплексов, относящихся к биоэкономике. Соответственно, задачи, связанные растущими запросами биоэкономики на квалифицированные кадры, представляются определенными вызовами для существующих систем высшего образования (ВО), особенно в условиях происходящих глобальных изменений системы образования [Константинова Л.В. с соавт. 2023]. Как следствие, можно ожидать развертывания целенаправленных реформ в системах ВО, особенно в странах-лидерах в биоэкономике и повышения инвестирования в такое образование, н-р, [Aguilar A. et al. 2019].

С учетом этого предполагается рассмотреть имеющиеся материалы о некоторых тенденциях в развитии систем ВО разных стран, которое ориентировано на подготовку квалифицированных специалистов с глубокими знаниями в НЖ для работы в биоэкономике, а также определить то, какое место биоэкономика уже занимает в образовательном пространстве. Особое внимание будет сосредоточено на проблемах, связанных с реформированием систем ВО разных стран (включая РФ) на основе перехода к так называемой Болонской системе [The Bologna Declaration of 19 June 1999; Maas-Garcia L., Ter Maten-Speksnijder A. 2009; Collins S., Hewer I. 2014; Константинова Л.В. с соавт. 2023].

По существующей в настоящее время трехуровневой Болонской системе завершением ВО считают прохождение третьего этапа, в оригинале «doctorate», который в нашей стране обычно определяется как аспирантура. Однако, прямой перевод названия третьего этапа «doctorate» дал бы название «докторантура», но в нашей стране этот термин традиционно занят, им обозначают особый (наивысший) этап в системе подготовки ученых, желающих выполнить диссертационную

работу на соискание наивысшей ученой степени – доктора наук, строгого эквивалента которой нет в западных странах. Соответственно с тем, чтобы избежать неоднозначности в терминологии для обозначения третьего этапа ВО далее будет использоваться термин «аспирантура/ doctorate».

Несмотря на значительные усилия, которые предпринимались в разных странах уже фактически два десятилетия, в организации ВО на этапе «аспирантура/ doctorate», продолжают сохраняться многочисленные трудности, нерешенные вопросы, определенные межгосударственные различия и специфика образования по отдельным специальностям, в частности относящимся к НЖ. Это находит отражение во многих публикациях, н-р, [Hensen P. 2010; Kuks J.B. 2010; Hasgall A. et al. 2019; Voigt G., Wilde M. 2019; Kirnbauer B., Ali K. 2020; Lachmann D. et al. 2020].

Некоторые материалы, связанные с подготовкой квалифицированных и высококвалифицированных кадров для биоэкономики, будут представлены в двух главах третьей части нашей книги.

Таким образом, в предлагаемой вашему вниманию монографии рассматриваются три группы актуальных вопросов и некоторых достижений биоэкономики. Во-первых, это общие характеристики становления биоэкономики в XXI веке, которая открывает пути к производству многих новых, важных биопродуктов и способна оказывать позитивное влияние на окружающую среду. Во-вторых, это материалы о ряде постгеномных научных дисциплин, включая «омики», а также геномную и другие виды биоинженерии. В-третьих, это вопросы, связанные с подготовкой квалифицированных и высококвалифицированных кадров для биоэкономики.

Надеемся, что данная монография будет интересна, как для студентов бакалавриата и магистратуры, так и для аспирантов, молодых ученых, а также специалистов-практиков, которые считают для себя перспективным участие в развитии биоэкономики нашей страны.

# Часть I. Становление и общие направления развития биоэкономики

Биотехнологии определяют как любое технологическое применение, в котором используются биологические системы, живые организмы или их производные для производства или модификации продуктов, или процессов, для конкретного использования [United Nations 1992]. Широкомасштабное использование биотехнологий в промышленности, сельском хозяйстве, а также во многих других видах экономической деятельности рассматривается во многих странах Запада (США, Германия, Франция, Великобритания, Италия и др.) и Востока (Китай, Индия, Индонезия, Япония и др.) как важнейшее условие инновационного и устойчивого развития. Достигнутый прогресс позволил рассматривать созданные биотехнологии как основу новой сферы деятельности – биоэкономики [Pieja A.J. et al. 2017; Takala T. et al. 2019; Fava F. et al. 2021; Fernández F.G.A. et al. 2021; Lu H. et al. 2022].

Традиционная экономическая теория выделяет в качестве ключевых факторов производства труд, землю, капитал и предпринимательские способности [Макконнелл К.Р., Брю С.Л. 1999]. Кроме того, к факторам производства относят технологии [Самуэльсон П.А., Нордхаус В.Д. 1997] и информацию [Нуреев Р.М. 2005]. Постепенно происходит изменение значения факторов производства (например, информации и труда) в достижении общественных целей и решения задач по получению хозяйственно-значимых продуктов в условиях ограниченного количества ресурсов. Вместе с тем, так называемая «воля к развитию» [Макконнелл К.Р., Брю С.Л. 1999] побуждает менять ставшие традиционными способы ведения хозяйственной деятельности новыми, способными обеспечить экономический рост. Увеличивается внимание к практическим приложениям имеющихся компетенций и опыта отдельных экономических агентов, квалификации индивидуумов, результатов деятельности творческих коллективов, напрямую участвующих в формировании добавленной стоимости и повышении производительности труда, возрастает роль понятия «производство знаний», развиваются соответствующие концепции [Фёдоров М.В., Пешина Э.В. 2012]. Иными словами, отмечается усиление роли знаний и опыта в достижении экономического результата, что привело к выделению знаний как нового фактора производства [Булатов А.С. и др. 2012]. Так, П. Друкер [Drucker P.F. 1992, 1993] и П. Сенге [Senge P.M. 1994] выдвинули положение о том, что именно знания становятся ключевым источником изменений в обществе и экономике. В.В. Рыков

(2007) справедливо отмечает, что «знание имеет качественно другую природу по сравнению с информацией и требует построения принципиально новых систем его обработки», а «родовой признак знания, отличающий его от информации, – способность к порождению нового знания». Таким образом, имеются многочисленные основания считать, что современная биоэкономика является экономикой, основанной на знаниях, н-р, [Aguilar A. et al. 2010; Celikkanat Ozan D., Baran Y. 2014; De Lorenzo V., Schmidt M. 2018; Swetha T.A. et al. 2022]. Соответствующие материалы рассматриваются в главе 1.

В настоящее время к наиболее развитым разделам биоэкономики можно отнести производство биотоплива (БТ) [Guo M. et al. 2019; Titova E.S. 2019; Lu H. et al. 2022; Devi A. et al. 2022]. Для этих целей на протяжении нескольких десятилетий создавались и внедрялись в практику биотехнологии, в частности, направленные на биоконверсию растительного сырья, содержащего целлюлозу, лигноцеллюлозу и другие углеводы, неприменяемые в пищевой промышленности, но широко распространенные мире растений. Эта проблематика активно освящается в научной литературе начала XXI века, н-р, [Lopes M.L. et al. 2016; Титова Е.С. с соавт. 2017; Бондарчук Н.В., Титова Е.С. 2017; Ubando A.T. et al. 2020; Devi A. et al. 2022]. Вместе с тем, наряду с распространением имеющихся биотехнологических решений, остаются объективные потребности в новых, более эффективных биотехнологиях, а также ряд нерешенных проблем производства БТ из растительного сырья. Соответственно, некоторым из подобных проблем, в сочетании с анализом накопленных материалов о формировании основных направлений в разработках биотехнологий, предназначенных для получения биотоплива из растительного сырья, посвящена глава 2.

Очевидно, что биоэкономика на текущем этапе развития выполняет и другие созидательные функции. Это приводит, в частности, к промышленному производству широкого спектра продуктов фарминдустрии, включая различные медикаменты, а также биопродуктов (продуктов, созданных путем биотехнологических преобразований) для, например, пищевой промышленности [Peña D.A. et al. 2018; Stadler T., Chauvet J.M. 2018; Aguilar A. et al. 2019; Robert N. et al. 2020; Hadley Kershaw E. et al. 2021]. Некоторые аспекты биоэкономики, связанные с указанной проблематикой, обсуждаются в главе 3.

Известно, что во второй декаде XXI века происходило существенное обострение экологических проблем, обусловленных антропогенными причинами. По мнению многих авторов, выход из сложив-

шейся негативной ситуации может быть найден за счет радикальных изменений в структуре современной экономики, в частности, за счет биоэкономики, н-р, [Hasselström L. et al. 2020; Krüger A. et al. 2020; Gaur V.K. et al. 2022; Thakur S. et al. 2022]. Следствием биоэкономических достижений может стать уменьшение выбросов парниковых газов и предотвращение климатических изменений, что позволит предупредить гибельные последствия для окружающей среды [De Corato U. 2020; Leong Y.K. et al. 2021; Maurya R. et al. 2022; Aswathi Mohan A. et al. 2022]. Материалы о значении биоэкономики в преодолении перечисленных и других экологических проблем будут рассмотрены в главе 4.

## Глава 1. Биоэкономика – это экономика знаний, биотехнологий и инноваций

Считается (по, [Павлова О.Н. 2017]), что впервые термин «экономика знаний» был применен Ф. Махлупом в работе «Производство и распространение знаний в США» [Machlup F. 1962]. Далее, в развитие, появились идеи П. Друкера [Drucker P.F. 1992] и П. Сенге [Senge P.M. 1994] о том, что именно знания стали ключевыми источниками изменений в обществе и экономике. За прошедшие десятилетия эти идеи получили значительное развитие в многочисленных зарубежных и отечественных публикациях, н-р, [Павлова О.Н. 2017; Zapp M. 2022]. Так, в базе данных (БД) ScienceDirect (https://www.sciencedirect.com/) представлено около 250 тыс. работ с ключевыми словами «knowledge based economy», которые были опубликованы в период 2001-2022 гг. При этом более 18 тысяч являлись обзорными публикациями. Анализ такого громадного информационного массива, естественно, невозможен даже в одной отдельной монографии и, конечно, он не входил в наши задачи, однако некоторые материалы по указанной тематике представлялось важным кратко упомянуть в связи с формированием и развитием биоэкономики. Указанные материалы будут представлены в разделе 1.1.

Биоэкономическая стратегия стала разрабатываться в странах Запада (в частности, в Европейском союзе, ЕС) ещё в последней декаде XX века. Эти работы нашли продолжение в XXI веке в различных рамочных программах (в частности, в 5-ой и 7-ой Рамочных программах ЕС). Как итог, была сформирована концепция, так называемой биоэкономики, основанной на знаниях («Knowledge-Based Bioeconomy, KBBE»), н-р, [Patermann C., Aguilar A. 2018; Aguilar A., Patermann C.

2020; Kircher M. et al. 2022]. Некоторые материалы, связанные с формированием и развитием концепции KBBE, приводятся в разделе 1.2.

Важным аспектом в развитии биоэкономики представляется то, что в ней существенное место занимает создание и использование разнообразных инноваций [Andersson U. et al. 2016; Lainez M. et al. 2018; Pushkarova N., Yemets A. 2022]. В частности, в Испании принятая стратегия биоэкономики предусматривает достижение устойчивого развития на основе инноваций, основанных на знаниях [Lainez M. et al. 2018]. Отдельные достижения, обусловленные применением инноваций в биоэкономике, будут представлены в разделе 1.3.

### 1.1. Инновационные волны, индустриальные революции – от знаний для экономики к экономике знаний

При изучении развития экономики обычно выделяют несколько этапов, стадий, укладов или других периодов, характеризующихся наличием определенных материальных условий, изменения которых обеспечивают переход в новый период развития, н-р, по [Bell D. 1976; Белл Д. 2004; Павлова О.Н. 2017; Глазьев С.Ю. 2018; Zapp M. 2022]. Подробное сравнение эволюции развития технологических укладов, теории производственных революций и волн (циклов), описанных Н.Д. Кондратьевым (К-волн) приведено в работах Л.Е. Гринина [Гринин Л.Е. 2012, 2013] и не входит в число задач настоящей монографии, однако стоит отметить некоторые связанные с вышеуказанными вопросами аспекты применимо к развитию биоэкономики.

В соответствии с предложениями Д. Белла [Bell D. 1976; Белл Д. 2004] считается, что развитие современной экономики началось с доиндустриального или аграрного периода, во время которого доминировало развитие сельского хозяйства, н-р, [Павлова О.Н. 2017; Сидоров В.А. с соавт. 2017]. Следующий этап описывался как индустриальный, в значительной степени связанный с развитием машиностроения и металлургии. Третий этап предложено называть постиндустриальным, одним из признаков которого в экономике считают переход от преимущественного производства товаров к приоритетному производству услуг. При этом в литературе имеются многочисленные материалы, позволяющие утверждать о случившемся переходе промышленного (индустриального) общества к постиндустриальному этапу развития, н-р, по [Павлова О.Н. 2017; Жупарова А.С. с соавт. 2020; Zapp M. 2022].

Параллельно, особенно в отечественной экономической литературе, принято выделять шесть технологических укладов, н-р, [Глазьев

С.Ю., Харитонов В.В. 2009; Бодрунов С.Д. 2016; Толкачев С.А. с соавт. 2021]. При этом само понятие «технологический уклад» описывается как целостная устойчивая система хозяйствования, в рамках которой существует определенный экономический цикл, начинающийся с выбора и получения первичных ресурсов и заканчивающийся выпуском конечных продуктов, необходимых для общественного потребления. Авторы указывают, что в качестве «ядра» каждого из выделяемых технологических укладов, выступает определенный набор ключевых технологий, применяемых на протяжении достаточно длительного времени и в характерных отраслях экономики.

В цитированных выше публикациях представлена следующая последовательность развития технологических укладов, границы которых носят несколько условный характер и могут существенно варьировать в разных странах. Отмечается, что первый технологический уклад сформировался в результате перехода от ручного труда к машинному и существовал в период 1770-1830 гг. Следующий технологический уклад, продолжавшийся в период 1830-1880 гг., связывают с развитием паровых двигателей, что обеспечило механизацию многих отраслей производства, а также железнодорожный транспорт и трансконтинентальное пароходное сообщение. Отличительным чертам третьего технологического уклада (1880-1930 гг.) считают развитие тяжелого машиностроения, электроэнергетики и широкое использование двигателей внутреннего сгорания. Как следствие, сформировались и стали развиваться автомобильная и авиационная промышленности. В качестве важных особенностей указывают на появление радио, телефона и телеграфа. Четвертый технологический уклад относят к периоду 1930-1980 гг. и связывают с развитием нефтехимических технологий, а также с появлением и распространением различных синтетических материалов. В этот период развернулось широкое использование нефти, нефтепродуктов и газа, началось применение в экономике компьютеров и соответствующего программного обеспечения.

Происходившее за последние две декады XX века распространение информационных и коммуникационных технологий, основанных на разработках в областях микроэлектроники и информатики, дало основание говорить о формировании пятого технологического уклада. К характерным чертам этого уклада, кроме того, относят развитие биотехнологий (включая генную инженерию), начало роботостроения и создание систем оптоволоконной связи. С началом XXI века стали выделять шестой технологический уклад, который основывается на применении нанотехнологий, способных менять молекулярную струк-

туру вещества, придавая ему принципиально новые свойства. Благодаря этому появились возможности создавать новые структуры живой и неживой материи.

На основе идей отечественного экономиста Н.Д. Кондратьева и немецкого экономиста Й. Шумпетера (по, [Шумпетер Й. 2008]) ряд отечественных и зарубежных авторов связывают развитие очередного технологического уклада экономики с подъёмом новой инновационной волны, н-р [Глазьев С.Ю. 2018; Kurz H.D. 2008; Silva G., Di Serio L.C. 2016; Edwards-Schachter M. 2018; Титова Е.С. 2017]. Схематично эти представления показаны на Рис. 1.1.

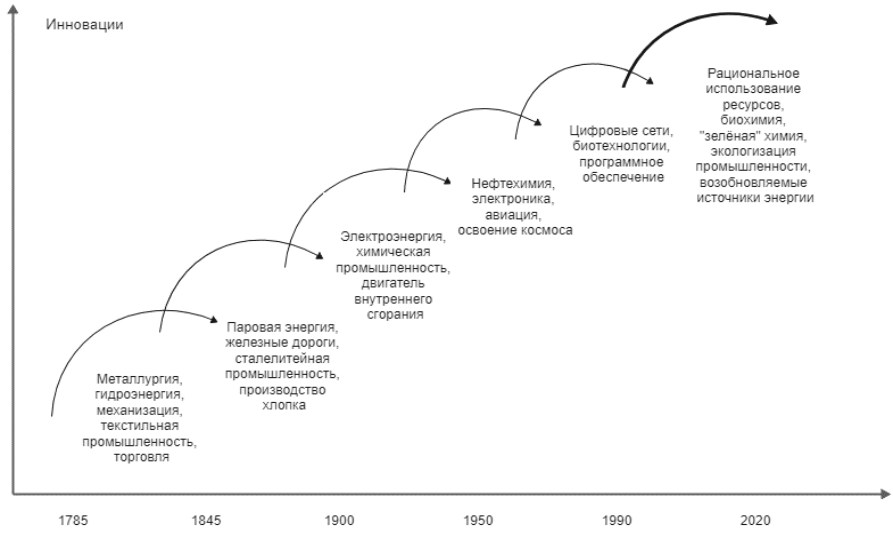



Рис. 1.1. Схематичные представления о шести инновационных волнах в развитии экономики, по [Silva G., Di Serio L.C. 2016; Edwards-Schachter M. 2018; Титова Е.С. 2017]

Сравнение материалов о содержании и последовательности развития технологических укладов с представлениями об инновационных волнах в экономике, которые показаны на Рис. 1.1., при некоторых различиях (в частности, во временных границах) свидетельствует о том, что оба подхода отмечают сходные тенденции в этих процессах.

Значительное число авторов рассматривают развитие экономики как череду своеобразных революционных событий («industrial revolution» или часто «Industry 1.0 – 4.0»), н-р, [Bittencourt V.L. et al. 2019; Ghobakhloo M. 2020; Groumpos P.P. 2021; Klingenberg C.O. et al. 2022]. При таком подходе в опубликованных работах имеются некото-

рые расхождения с периодизацией, названиями и характеристиками индустриальных революций. Ниже в табл. 1.1 в качестве примера приводится последовательность этих революций из работы Groumpos P.P. (2021), названной Today's Status of "Industrial Revolutions". Некоторые составляющие этой последовательности являются вполне традиционными, а три из них можно характеризовать как оригинальные или относительно новые (Industry 3.5, 5.0, 6.0). Вместе с тем эти составляющие уже получили определенную поддержку (и/или иную интерпретацию) в работах других авторов, н-р, [Аренс Ю.А. с соавт. 2021; Leng J. et al. 2022; Huang S. et al. 2022; Chourasia S. et al. 2022]. Из цитированных публикаций, в частности, следует, что общие представления об Industry 5.0 и 6.0 находятся в стадии формирования, хотя даже у Industry 6.0 уже имеется определенная предыстория. Дискуссии по данной проблематике продолжаются, и некоторые обсуждаемые точки зрения также внесены в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Последовательность и некоторые характеристики индустриальных (промышленных) революций

| **Название (год начала)** | **Общие технические характеристики** | **Обозначение** |
|---|---|---|
| Industry 1.0 (1740) | Механизация. Считается, что это был переход от ручных методов производства к машинам, а также к новым процессам химического производства и производства железа, широкому использованию энергии пара и воды, развитию станкостроения и росту механизированной фабричной системы. | Mechanical |
| Industry 2.0 (1840) | Электрофикация. Началась с открытия электричества и конвейерного производства с использованием новых технологий. Новые принципы радикально изменили автомобильное производство: автомобили стали производить поэтапно на конвейерной ленте – значительно быстрее и с меньшими затратами. Началось широкое использование локомотивов, пароходов и пароходов, а также плавка чугуна горячим дутьем и др. | Electrical |
| Industry 3.0 (1950) | Автоматизация. Начало связывают с частичной автоматизации производственной деятельности, благодаря использованию полупроводников, программируемых элементов управления и компьютеров. | Automated |

| | | |
|---|---|---|
| Industry 3.5 (1980) | Глобализация. Переход от аналоговых электронных и механических устройств к массовым цифровым технологиям изменил отрасли экономики, обеспечил глобальные коммуникации. Электроника и информационные технологии позволили автоматизировать производство и делать цепочки поставок глобальными. | Globalized |
| Industry 4.0 (2000) | Цифровизация. Характеризуется широким применением информационных и коммуникационных технологий в промышленности и в других сферах деятельности общества. Производственные системы, которые уже получили развитие в ходе Industry 3.5, цифровые компьютерные технологии, расширяются за счет сетевого подключения и формируют цифровые двойники в Интернете. Объединение всех систем в сети приводит к «киберфизическим производственным системам» и, следовательно, к умным фабрикам, в которых производственные системы, компоненты и люди общаются через сеть, а производство почти автономно. | Digitized |
| Industry 5.0 (2010) | Персонализация (Индивидуализация). Главной отличительной характеристикой этой стадии считается выраженная зависимость экономической деятельности (производственной и др.) от «человека», который в ней участвует. | Personalized |
| Industry 6.0 (2020) | Гуманизация. Предусматривает конвергенцию различных идей (во многом «футуристических»), описывающих следующие шаги по развитию Industry 4.0 и 5.0 к 6.0, когда каждая операция будет контролироваться человеческим разумом и выполняться автоматизированными роботами. | Humanized |

Источник: составлено авторами по [Groumpos P.P. 2021; Аренс Ю.А. с соавт. 2021; Leng J. et al. 2022; Chourasia S. et al. 2022] (хронология приведена в соответствии с мнением цитированных авторов)

Ряд авторов отметили, что отдельные отрасли экономики в разных странах мира оказались неспособными напрямую перейти со стадии Industry 3.0 в стадию Industry 4.0 и для подобного перехода предложили выделять особый период Industry 3.5 [Chien Ch-F. et al. 2021; Groumpos P.P. 2021; Lin Y-S. et al. 2022]. Для Industry 3.5 характерно применение гибридных стратегий, к особенностям которых относят

создание интеллектуального производства на основе использования аналитики больших данных и цифровых процессов принятия решений (что соответствует Industry 4.0) и существующей производственной системы Industry 3.0.

В настоящее время общепризнанным является продвижение в XXI веке экономики на стадию Industry 4.0, н-р, [Bittencourt V.L. et al. 2019; Groumpos P.P. 2021; Klingenberg C.O. et al. 2022]. Считается, что уже с 2000 года Industry 4.0 стала развиваться в ряде стран, что выразилось в цифровизации отраслей промышленности за счет применения информационных и коммуникационных технологий. Вместе с тем сам термин «Industry 4.0» начали использовать только после 2011 г., по [Ghobakhloo M. 2020; Bittencourt V.L. et al. 2019; Groumpos P.P. 2021]. Высокую значимость Industry 4.0 связывают с тем, что на этой стадии экономика ориентируется на устойчивое развитие, которое включает в качестве приоритетных цели сохранения экономических и социальных ресурсов, а также защиту окружающей среды, н-р, [Hallioui A. et al. 2022].

Устойчивое развитие обычно определяется как движение к обеспечению лучшего и устойчивого благополучия для всех, включая будущие поколения, за счет решения глобальных проблем, связанных с несправедливостью, неравенством, изменениями климата, загрязнениями и ухудшением состояния окружающей среды, н-р, по [Caradonna J.L. 2014; Ghobakhloo M. 2020]. При этом некоторые авторы характеризуют Industry 4.0, как «умную революцию», н-р, [Groumpos P.P. 2021].

Считается, что одной из важнейших опор («pillars») для развития Industry 4.0 являются так называемые большие данные («big data»), которые позволяют формировать системы представлений, обеспечивающие принятие необходимых решений в промышленности, сельском хозяйстве и других видах деятельности [Biermann O. et al. 2021; Groumpos P.P. 2021; Hallioui A. et al. 2022]. Подробнее ситуация с появлением «big data» и их использованием рассматриваются во второй части этой монографии.

К другим опорам относят концепцию «Интернета вещей» (Internet of Things, IoT), представляющую собой множество физических объектов, подключенных к интернету и способными к обмену данными. Сложившаяся на этой основе концепция IoT, по мнению ряда авторов, открывает пути к существенному улучшению многих сфер экономики и жизни общества [Groumpos P.P. 2021; Qazi A.M. et al. 2022; Pourrahmani H. et al. 2022].

Еще одной значимой особенностью Industry 4.0 стали возможности осуществлять «облачные вычисления» (cloud computing), которые обеспечивают удобный сетевой доступ, в том числе удаленный, по требованию к некоторому общему фонду конфигурируемых вычислительных ресурсов (к базам данных, сетям, серверам, аналитике и информации), н-р, [Qazi A.M. et al. 2022]. В результате пользователь может оперативно использовать эти ресурсы с минимальными эксплуатационными затратами.

Соответственно, Industry 4.0 объединяет визуальный и реальный мир, обеспечивая мониторинг и совместную работу в реальном времени. Так, благодаря применению Интернета вещей производственное оборудование объединяется в сеть, что позволяет обмениваться информацией и эффективно взаимодействовать для достижения гибкого, самоадаптирующегося производства. Более того, появившиеся технологии позволили выполнить массовую настройку машин и диагностику, а также принимать оптимальные решения за счет интеграции информации (снижаются риски ограниченности информации и неопределенности). Как следствие, стали развиваться технологии и программы, обеспечивающие коммуникации между машинами элементами производственной системы («machine-to-machine communication») [Groumpos P.P. 2021; Panda S. et al. 2022].

Далее, наряду с новыми существенно расширившимися знаниями, специальными опорами Industry 4.0 стали определенные группы технологий, которые фактически распространились на все сферы производственной деятельности, а также на общественную и частную жизнь [Groumpos P.P. 2021; Lin Y-S. et al. 2022; Hallioui A. et al. 2022; Zapp M. 2022]. Схематически общие характеристики и технологические «опоры» Industry 4.0 показаны на Рис. 1.2.

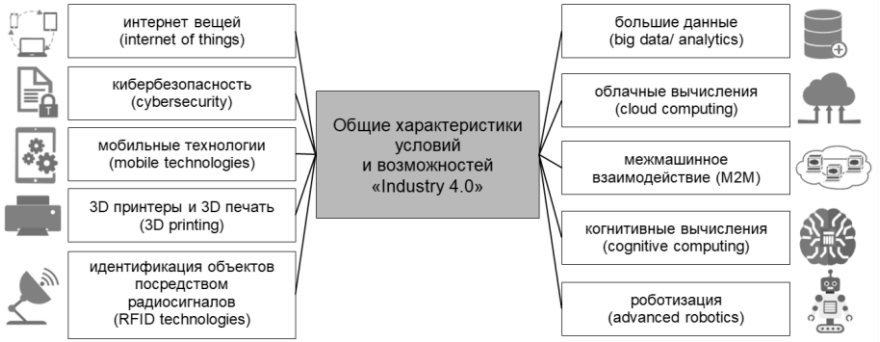



Рис. 1.2. Научные знания и технологические «опоры» Industry 4.0, по [Groumpos P.P. 2021; Lin Y-S. et al. 2022; Hallioui A. et al. 2022; Zapp M. 2022]

Таким образом, в Industry 4.0 приоритетом является автоматизация процессов при снижении вмешательства человека в производственный процесс. При этом достигается повышение массовой производительности за счет использования интеллекта и машинного обучения [Groumpos P.P. 2021; Аренс Ю.А. с соавт. 2021; Maddikunta P.K.R. et al. 2022; Chourasia S. et al. 2022]. Среди главных опор и важных характеристик Industry 4.0 (Рис. 1.2.) присутствуют роботизация и технологии когнитивных вычислений, которые, в свою очередь, в сочетании с искусственным интеллектом, обеспечивают пути к переходу на новые стадии развития – Industry 5.0 и 6.0.

Считается, что Industry 5.0 обеспечит качественно новый уровень взаимодействий между людьми и различными интеллектуальными системами, н-р, [Аренс Ю.А. с соавт. 2021; ElFar O.A. et al. 2021; Maddikunta P.K.R. et al. 2022]. В частности, ожидается появление таких роботов, которые позволят людям работать лучше и быстрее с помощью эффективного использования потенциала интернет-сетей, «big data», технологий виртуальной реальности и др.

При этом все монотонные (повторяющиеся) задачи будут автоматизированы, а люди будут обеспечивать творческую сторону процессов, повышать контроль над системами и качеством [Аренс Ю.А. с соавт. 2021; Maddikunta P.K.R. et al. 2022].

На стадии Industry 5.0 предполагается широко использовать творческий потенциал специалистов в сочетании с эффективным и высокоточным оборудованием для получения ресурсоэффективных производственных решений, н-р, [Nahavandi S. 2019; Maddikunta P.K.R. et al. 2022]. Ожидается, что на этой стадии произойдет объединение критического когнитивного мышления людей с возможностями высокоскоростных и точных машин.

Некоторые авторы указывают, что при Industry 5.0 возникают условия для объединения киберфизических производственных систем и человеческого капитала с целью создания, так называемых, синергетических фабрик будущего [Longo F. et al. 2020; Maddikunta P.K.R. et al. 2022]. При этом рассматриваются варианты использования новых подходов, которые базируются на реальных решениях и прототипах (н-р, подход «дизайн для ценностей»), что позволяет надеяться на смягчение этических проблем, возникающих при развитии технологий, а человеческие ценности не будут утрачены. Industry 6.0 рассматривается в настоящее время, в основном как комплекс футуристический идей о том, что с развитием Industry 4.0 и 5.0 могут быть получены решения, которые способны поднять производство еще на более вы-

сокий уровень за счет применения искусственного интеллекта, облачных вычислений и роботов, н-р, [Groumpos P.P. 2021; Xu X. et al. 2021; Chourasia S. et al. 2022]. Считается, что при Industry 6.0 произойдет ускорение вычислений при работе с алгоритмами различных моделей применения искусственного интеллекта. Кроме того, ожидается и развитие методов машинного обучения, что откроет пути к новым подходам, позволяющим повысить эффективность трудовых ресурсов на, так называемых, интеллектуальных фабриках.

При рассмотрении особенностей Industry 5.0 и 6.0 отдельные авторы подчеркивают, что в настоящее время в разных странах уже сложилось общество, ориентированное на создание, сбор и использование знаний [Аренс Ю.А. с соавт. 2021; ElFar O.A. et al. 2021; Xu X. et al. 2021].

Параллельно, были выдвинуты идеи о новой индустриализации (или реиндустриализации) как предпосылки к формированию нового индустриального общества (НИО.2), которые в нашей стране развиваются С.Д. Бодруновым [Бодрунов С.Д. 2016, 2018, 2022] и рядом других авторов, н-р, [Сметанин А.В., Сметанина Л.М. 2018; Толкачев С.А. с соавт. 2021]. В цитированных работах представлены материалы, свидетельствующие о том, что эта новая индустриализация, базирующаяся на переходе к новым технологическим укладам, способна существенно влиять на многие стороны жизни общества, включая «надстроечные» отношения. Как следствие, появилась теория нооономики, представляющая собой специфический взгляд на носителя разума и знаний – человека и новый социум, а также представления об их развитии, включая развитие человека (как нообиосоциальной сущности) и общества/ социума, которое обещает достигнуть уровня нообщества. Нооономику определяют как «отношения не в рамках производства, осуществляемого человеком непосредственно, а от ношения по поводу ноопроизводства, развивающегося без прямого участия человека, но регулируемого и направляемого человеческим разумом» [Бодрунов С.Д. 2018]. Важно отметить, что теория нооономики уделяет значительное внимание роли знаний в развитии производства, а также в формировании его целевых установок в сочетании с задачами удовлетворения потребностей людей и организации рациональных взаимоотношений с окружающим миром.

Значение знаний в современном обществе и, в частности в экономике, невозможно переоценить. Принято считать, что экономические знания представляют собой совокупности утверждений о свойствах объектов, закономерностях процессов и явлений, а также усло-

вий для построения логических выводов и новых утверждений, н-р [Павлова О.Н. 2017; Сидоров В.А. с соавт. 2017; Saka A.B. et al. 2022]. С учетом этого в структуре экономических знаний обычно выделяют несколько взаимосвязанных блоков: 1. Теоретическое знание; 2. Эмпирическое знание (совокупность фактов, получивших истолкование в рамках соответствующей теории и составляющих ее эмпирический базис); 3. Онтологическое знание, состоящее из обобщенных представлений о предметной области согласованных с более широкими мировозренческими установками и ряд других, н-р, [Ананьин О.И. 2013].

В экономических исследованиях знание рассматривается не просто как совокупность определенных сведений, а как система представлений, способная аккумулировать, формализовать и трансформировать имеющиеся данные, способствуя тем самым эффективному использованию человеческих ресурсов, н-р, [Лаврова Н.А. 2012; Павлова О.Н. 2017; Zapp M. 2022].

Имеются существенные различия между понятиями «знания» «данные» и «информация», хотя иногда их считают близкими. В своей книге Павлова О.Н. (2017) в обширной таблице представила трактовки этих понятий из разных источников. Не вдаваясь детали, хотелось бы выделить из этой таблицы одну краткую, но очень ёмкую характеристику, имеющую непосредственное отношение к экономике: «Знание – способность превращать информацию и данные в эффективные действия», по [Applehans W. et al. 1999].

Считается, что после перехода экономики к стадии Industry 5.0 произойдет усиление значимости биоэкономики и биоэнергетики [Аренс Ю.А. с соавт. 2021; ElFar O.A. et al. 2021]. Представляется важным отметить, что развитие биоэкономики и биоэнергетики непосредственно зависит от уровня накопленных знаний в различных науках о жизни и от прогресса в биотехнологиях, н-р, [De Lorenzo V., Schmidt M. 2018; Behera B. et al. 2022; Fytili D., Zabaniotou A. 2022].

В практической работе в качестве основных перспективных направлений выделяют создание эффективных технологий и производство биотоплив из биомассы, использование возобновляемых ресурсов в промышленности, включая производство достаточного количества безопасных продуктов питания, организацию устойчивого сельскохозяйственного производства, а также эффективной переработки и утилизацией образующихся отходов и др. Некоторые общие материалы по данной проблематике будут рассмотрены в следующем разделе.

### 1.2. Рост знаний в биологии и становление биоэкономики

С началом XXI века практически во всех науках о жизни (НЖ) произошли качественные изменения. Очевидно, что они связаны, во-первых, с принципиальным расширением знаний о строении и функционировании геномов, обеспечивающих жизнедеятельность различных организмов. Во-вторых, в НЖ появились новые высокоэффективные исследовательские технологии (н-р, «next generation sequencing», NGS и др.), широкое использование которых вывело исследования на качественно более высокий уровень. В-третьих, произошло (и продолжает происходить) формирование крупных информационных массивов, так называемых «больших данных» (big data), работа с которыми требует применения специфических методов биоинформатики. Наконец, стал проявляться массовый переход достижений фундаментальной науки в практическую (экономическую) деятельность в связи с расширением соответствующих народнохозяйственных потребностей. Эти и другие особенности развития НЖ находят отражение уже во многих тысячах публикаций, н-р, [Ryan M.J. et al. 2019; Boyarov A. et al. 2021; Miladinovic D. et al. 2021; Шишкин С.С. 2021]. Некоторые сведения о росте знаний в биологии благодаря достижениям НЖ будут рассмотрены в трех главах второй части данной книги.

Однако здесь представляется важным отметить, что беспрецедентный рост биологических знаний начался в первой декаде XXI века, когда было создано несколько высокоэффективных платформ для секвенирования геномных ДНК, н-р, [França L.T. et al. 2002; Imelfort M., Edwards D. 2009]. Эти платформы получили общее название – новые генерации секвенирования или секвенирование следующего поколения (NGS). Для NGS были созданы коммерчески доступные приборные комплексы с производительностью на несколько порядков выше в сравнении с традиционными технологиями [McGinn S., Gut I.G. 2013; Mehrotra M. et al. 2017; Zhong Y. et al. 2021].

Прямым следствием использования NGS стало принципиальное расширение баз данных о результатах секвенирования, что позволило качественно изменить подходы к решениям многих практических задач. Яркими примерами этого могут служить имеющие диагностическое значение материалы, приводимые в недавних обзорных статьях, н-р, [Giunta S. 2021; Paruch L. 2022]. Так, в работе Giunta S. (2021) описан так называемый «Пан-раковый анализ полных геномов» у более двух тысяч пятисот пациентов с 38 различными типами рака, результаты которого позволили выделить ряд драйверных мутаций, инициирующих канцерогенез. В свою очередь, Paruch L. (2022) суммировала

сведения о применении NGS и ряда других технологий для обеспечения контроля за микробным качеством воды в различных водных системах и сточных водах. Таким образом, можно признать, что подобные достижения НЖ, как минимум, стали находить применение в решении многих социальных и экологических вопросов, важных для обеспечения устойчивого развития [Deshar P. 2016; Imbert E. 2017; Swetha T.A. et al. 2022].

По существующим оценкам первые шаги в развитии современной биоэкономики были сделаны еще в прошлом веке, и они были непосредственно связаны с накоплением новых знаний, а также с появлением новых технологий, н-р, [Imbert E. 2017; Wohlgemuth R. et al. 2021; Swetha T.A. et al. 2022]. По мнению цитированных авторов, некоторой прелюдией к этому можно считать создание технологий анаэробного сбраживания твердых органических отходов. Уже в первой половине последней декады XX века с указанными целями был выполнен целый ряд исследований и предложено несколько моделей, рассматривающих кинетику образования растворимых веществ, а также особенности стадий ферментации, ацетогенеза и метаногенеза, н-р, [Mata-Alvarez J., Cecchi F. 1990; Costello D.J. et al. 1991]. Отмечались также биотехнологические возможности применения различных микроорганизмов для получения биотоплива, биоудобрений, биоразлагаемых полимеров и других важных биопродуктов [Sasikala C., Ramana C.V. 1995; Kenealy W.R. et al. 1995].

Как следствие, почти три десятилетия назад потребности в развитии соответствующих направлений отметила Европейская комиссия в «Белой книге» («White paper»), где подчеркивалась необходимость инвестиций в экономику, основанную на знаниях, и в инновационные биотехнологии, ориентированные на использование возобновляемых ресурсов, по [Deshar P. 2016; Patermann C., Aguilar A. 2018; Swetha T.A. et al. 2022].

При этом интересно, что сам термин «биоэкономика» начал использоваться на практике только с 2000 г. в научных и политических дискуссиях западноевропейских государств. В частности, по Deshar P. (2016) этому способствовало принятие Лиссабонской программы («The Lisbon Strategy 2000-2010»), в которой отмечалась целесообразность использования достижений наук о жизни и новых биотехнологии для переработки возобновляемых ресурсов и обеспечения экономического роста.

Затем в 2007 г. был опубликован так называемый Кёльнский доклад: «На пути к биоэкономике, основанной на знаниях», в котором

были обобщены цели, стоящие перед биоэкономикой, по [Aguilar A. et al. 2010; Deshar P. 2016; Kircher M. et al. 2022]. Представляется важным отметить, что в указанном докладе (даже в его названии) подчеркивалось, что этот вид деятельности («Knowledge-Based Bio-Economy, KBBE»), основывается на знаниях, полученных, прежде всего, науками о жизни (НЖ).

В первой декаде XXI века сам термин «биоэкономика» вызывал горячее обсуждение с учетом того, что фактически уже несколько тысячелетий человечество занимается растениеводством и животноводством с последующей переработкой соответствующих продуктов, т.е. деятельностью, которую можно характеризовать, как биоэкономику, по [Deshar P. 2016]. В отличие от этой, так называемой «старой концепции», современная биоэкономика базируется на новых подходах, основанных на знаниях и технологиях эффективного производства биоэнергии (биотоплива), а также множества биопродуктов, вырабатываемых из различных природных ресурсов. Кроме того, в настоящее время отмечается, что биоэкономика связана с экологическими, политическими и социальными вопросами, решение которых важно для обеспечения устойчивого развития [Deshar P. 2016; Imbert E. 2017; Swetha T.A. et al. 2022]. В настоящее время активно обсуждаются вопросы, связанные с необходимостью формирования номенклатуры вышеуказанных биопродуктов. При этом отдельно отмечается возникновение явления и понятия «квази-зелёный» («quasi-green») [Takala T. et al. 2019] в отношении биоэкономики, которая по имеющимся определениям, должна иметь принципы устойчивости в качестве базиса для создания альтернативной формы хозяйствования, а не просто быть основанной на использовании биологических ресурсов и природопользовании. При этом в конце первой декады XXI века появилось около двух десятков публикаций, посвященных разным технологиям и подходам к промышленной переработке возобновляемых биоресурсов, н-р, [Yang S. et al. 2008; Octave S., Thomas D. 2009; Wohlgemuth R. 2010].

Так, Yang S. et al. (2008) в редакционной статье к специальному выпуску Journal of Biotechnology, который содержал тезисы сообщений, представленных на Тринадцатом международном симпозиуме по биотехнологии, отметили, что на этом крупном мероприятии была организована отдельная секция IX с названием «Biosafety and Bioeconomy». Авторы подчеркнули, что человечество уже сталкивается с беспрецедентными проблемами, связанными с нехваткой ресурсов, ухудшением состояния окружающей среды, а также с растущим

экономическим и социальным дисбалансом. Высказывалось также мнение о целесообразности развития промышленных биотехнологий для преодоления существующих трудностей в перспективе.

В тот же период Octave S., Thomas D. (2009), в обобщенном виде охарактеризовали концепцию биоперерабатывающего завода (или производственного комплекса) с минимальными отходами. То есть принципы организации производства базируются на молекулярных составляющих имеющихся биологических ресурсов, под особенности переработки которых должно быть организовано производство (Рис. 1.3).

Рис. 1.3. Общая схема пути от промышленной переработки производимых биомасс по [Octave S., Thomas D. 2009]

Авторы предлагают идею использования «всего растения», когда каждая часть может быть извлечена и функционализирована с целью получения непищевых и пищевых фракций, широкого спектра биопродуктов. Используя метод бионики, авторы представляют организацию переработки биологических ресурсов в виде «промышленного метаболизма»: оптимизация потока сырья, побочных продуктов, энергии между различными промышленными производственными единицами с созданием широкого перечня продуктов.

В 2009 г. также была опубликована статья группы английских исследователей о происходящих институциональных преобразованиях в животноводстве, связанных с перспективами применения генетических методов для развития сельского хозяйства [Gibbs D. et al. 2009]. Авторы отметили, что происходящая структурная трансформа-

ция на примере изучавшегося мясного скотоводства и овцеводства осложняется необходимостью выработки согласованных решений по традиционным подходам и знаниями, базирующимися на уже доступных генетических подходах. Как следствие, был сделан вывод о появлении новых и сложных взаимодействий между основными действующими лицами, которые изменяют соотношение сил в животноводческом секторе Великобритании.

Практически параллельно Wohlgemuth R. (2010) представил анализ складывающихся тенденций в модернизации технологий биокатализа для промышленных химических предприятий. Обращалось внимание на стремление к снижению затрат и повышению требований к качеству, безопасности, а также к обеспечению охраны окружающей среды. При этом подчеркивалось, что надежные промышленные процедуры были установлены для классов биокаталитических одностадийных реакций. Из приведенных материалов следовало, что прогресс в понимании каталитических функций известных и новых ферментов может стать ключом к разработке новых эффективных химических технологий, которые найдут применение в биоэкономике.

Накопившиеся достижения в становлении биоэкономики нашли отражение в работе 13-ой конференции Международного консорциума по исследованиям в области сельскохозяйственных биотехнологий («International Consortium on Agricultural Biotechnology Research», Италия, 2009). По мнению многих авторов, значимость указанного этого события не снижается со временем и о нем неоднократно вспоминают последующих публикациях, н-р, [Deshar P. 2016; Imbert E. 2017; Swetha T.A. et al. 2022].

В 2009 г. Организация экономического сотрудничества и развития («The Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD»), представила большой, стратегически важный документ «Биоэкономика до 2030 г.: разработка политической повестки дня» [The bioeconomy to 2030: Designing a policy agenda 2009]. В этой публикации сообщалось о том, что в работе OECD участвуют правительства 30 западных стран, озабоченных существованием комплекса экономических, социальных и экологических проблем, связанных с происходящей глобализацией.

В предисловии к указанному документу отмечено, что за период 1990-2010 гг. биологические науки стали двигателем инноваций и устойчивого развития экономики, в рамках которой фактически формируется особая сфера деятельности – биоэкономика, нуждающаяся в политической поддержке для использования и увеличения преиму-

ществ новых биотехнологий. Как следствие, авторы поставили в качестве первоочередной задачи разработку специального проекта «Биоэкономика до 2030 года». С этой целью OECD предприняла усилия по собору имеющихся разрозненных биоэкономических данных, по проведению их анализа с тем, чтобы на этой основе предложить в видение возможного будущего биоэкономики.

Представленный документ состоит из девяти глав, каждая из которых охватывает достаточно широкий круг вопросов и содержит списки цитируемой литературы. Сначала разработчики представили свой общий взгляд на биоэкономику, для развития которой они выделили три ключевых условия: рост биотехнологических знаний, наличие возобновляемой биомассы и интеграцию соответствующего промышленного производства (глава 1). Было подчеркнуто также, что биоэкономика будет руководствоваться принципами устойчивого развития, решая при этом задачи сохранения окружающей среды.

Далее, в главе 2 рассмотрены некоторые факторы, способные повлиять на развитие биоэкономики, и среди них: рост населения, который приводит к увеличению потребности в продовольствии, а также увеличение спроса на энергию, что в сочетании с необходимыми мерами по сокращению выбросов парниковых газов может привести к созданию крупных рынков биотоплива. В главе 3 приводятся сведения о созданных платформенных биотехнологиях (генетическая модификация, секвенирование ДНК, биоинформатика и инженерия метаболических путей), которые уже нашли коммерческое применение в нескольких областях индустрии. В частности, отмечено их использование в первичном производстве, связанном с селекцией и диагностикой растений и животных, а также с несколькими приложениями в ветеринарии. Особое внимание обращено на производство различных биоматериалов и фармпрепаратов. Отдельно приводятся сведения о значимости институциональных и социальных драйверов для развития биоэкономики, соответствующей роли бизнеса и открывающихся перспективах.

Формирование политики, очевидно, относится к прерогативам правительств, но нуждается и в поддержке ведущих предприятий, занятых, в частности, в непосредственном производстве биопродуктов, в их промышленной переработке, а также в решении значительно числа вопросов здравоохранения. Авторы здесь выделяют девять основных проблем, которые, по их мнению, должны быть разработаны к 2030 г.

Таким образом, опубликованный OECD документ описывает состояние биоэкономики в начале XXI века и охватывает широкий круг

проблем, нуждающихся в решении, которые объединены в качестве особой категории – биоэкономической. Важно отметить, что в этом документе особые акценты были сделаны на перспективах биоэкономики в обеспечении устойчивого развития, благодаря усилению производительности труда и возможного повышения благосостояния граждан за счет более качественного питания и улучшения здоровья.

Рассмотренная публикация OECD 2009 г. привлекла и продолжает привлекать внимание многих исследователей, н-р, [Chisti Y. 2010; Philp J.C. et al. 2013; Swetha T.A. et al. 2022]. По всей видимости, она явилась стимулом для проведения подобных аналитических работ в отдельных западных странах, по [Deshar P. 2016; Lainez M. et al. 2018; Swetha T.A. et al. 2022]. Так, Федеральное правительство Германии сообщило о межведомственной Национальной стратегии исследований в области биоэкономики до 2030 года, по [Federal Ministry for Education and Research 2011]. В США опубликовали «Национальный план биоэкономики» для поддержки биоэкономической деятельности и производства [The White House. National bioeconomy blueprint 2012]. Оба цитируемых документа существенно меньше по объемам в сравнении с публикацией OECD (https://www.oecd.org/) 2009 г., но в них также сформулированы представления о биоэкономике и общих целях этой сферы деятельности, а также приведены данные анализа о перспективах ее развития.

В опубликованной немецкой стратегии развития биоэкономики подчеркивалось, что данная сфера деятельности непосредственно связана с экономикой сельского хозяйства и будет охватывать многие производственные отрасли, которые разрабатывают, производят или используют любые формы биологических ресурсов, по [Federal Ministry for Education and Research 2011]. В частности, предусматривалось развитие растениеводства и животноводства, производства продуктов питания и напитков, а также появление новых подходов в энергетике, в лесной, легкой, химической и фармацевтической промышленности. При этом особое внимание разработчиков привлекали такие сектора как, лесное хозяйство, садоводство, рыболовство и аквакультура. Реализация предложенной стратегии связывалась с созданием и внедрением инноваций, основанных на биотехнологиях, которые приведут к импульсам роста и во многих других секторах экономики, включая торговлю сырьевыми товарами и продуктами питания, ИТ-сектор, машиностроение и др.

В американском документе отмечалось, что биоэкономика основана на использовании результатов исследований и инноваций, полу-

чаемых науками о жизни [The White House. National bioeconomy blueprint 2012]. От развития этой сферы деятельности ожидалось повышение экономической активности, а также создание новых лекарств и средств диагностики для улучшения здоровья человека, высокоурожайных продовольственных культур, новых видов биотоплива и разнообразных биохимических промежуточных продуктов. Авторы указали, что биоэкономика начала XXI века выросла из ряда научных и технологических разработок, включающие в качестве наиболее важных генетическую инженерию, секвенирование ДНК и роботизированные технологии. В результате ученым удалось интегрировать материалы разнообразных биологических исследований, собрать и интерпретировать значительно возросшие объемы данных, что позволило предсказывать поведение сложных биологических систем. В целом, были отмечены предпосылки и для интеграции достижений биологии с другими науками (физикой, химией, математикой, информатикой, инженерией и т.д.) для решения социальных проблем, а также важных задач области здравоохранения, энергетики и защиты окружающей среды. Примечательно, что указанные обстоятельства указывают на активное развитие NBIC-конвергенции (объединение нано-, био-, информационных и когнитивных технологий) [Ковальчук М.В. с соавт. 2019] – как вектора формирования последующих технологических укладов, обсуждение которых приводилось выше.

По всей видимости, цитированные выше и другие документы, посвященные выработке стратегий развития биоэкономики на несколько десятилетий вперед, а также усиление необходимости в решении задач хозяйственной значимости: получение новых видов топлива, кормового белка, вакцин и пр., способствовали резкому усилению интереса к указанной проблематике, что отразилось в росте числа соответствующих публикаций (Рис. 1.4.).

Тенденция к росту публикаций с ключевым словом «bioeconomy» носит экспоненциальный характер, и, соответственно, она явно будет продолжаться, как минимум, в ближайшей перспективе. При этом обращает особое внимание то, что только за один год с 2021 г. по 2022 г. суммарное число ежегодных публикаций по биоэкономической тематике выросло практически в полтора раза (с 1452 до 2136). Кроме того, доля работ, в которых затрагивались стратегические аспекты развития биоэкономики, в 2022 г. приблизилась к 70%. Иными словами, можно думать об активно ведущемся поиске стратегических решений в области биоэкономики.

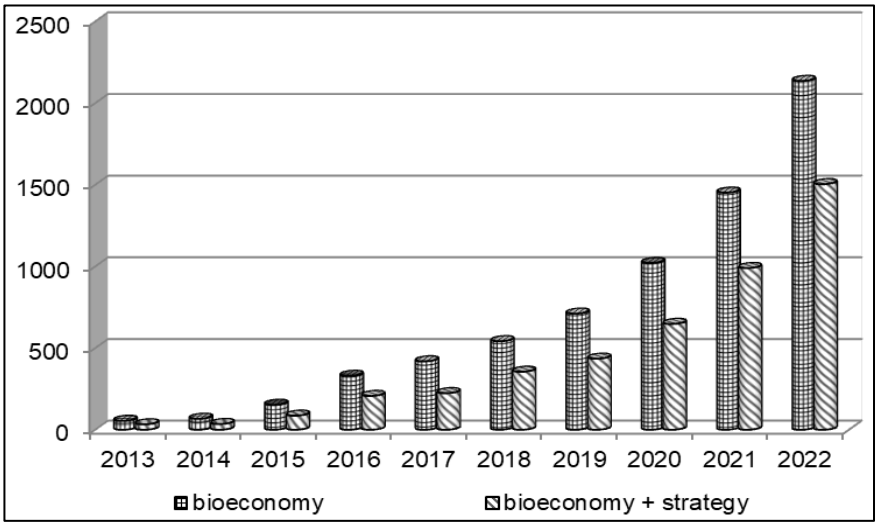


Рис. 1.4. Динамика роста количества ежегодно аннотируемых публикаций, 2013-2022 гг., по БД ScienceDirect

Одним из результатов исследований, проводившихся во второй декаде XXI века, стало формирование развернутой концепции о биоэкономике, как о деятельности, основанной на знаниях («Knowledge-Based Bioeconomy, KBBE»), н-р, [Patermann C., Aguilar A. 2018; Aguilar A, Patermann C. 2020; Kircher M. et al. 2022]. При этом было показано, что современная биоэкономика уже поддерживает и развивает разнообразное новое производство, которое использует биологические ресурсы и инновационные биологические процессы для предоставления товаров и услуг [Deshar P. 2016; Von Braun J., Lang C. 2018; Wohlgemuth R. et al. 2021].

Так, в ряде обзоров особое внимание было обращено на роль новых биологических знаний в становлении биоэкономики, н-р, [Kircher M. et al. 2022; Salvador R. et al. 2022; Wei X. et al. 2022]. В частности, Wei X. et al. (2022) опубликовали исследование, направленное на выявление существующих тенденций в развитии концепции биоэкономики, основанной на знаниях, в различных отраслевых и географических контекстах. Результаты были получены на основе библиометрического анализа 6976 статей и обзоров, опубликованных с 1996 по 2022 год и найденных в БД Web of Science (https://www.webofscience.com/).

Более того, считается, что именно от биоэкономики можно ожидать решения сложных и взаимосвязанных экологических задач при одновременном достижении желаемых экономических целей [Wei X. et

al. 2022; Fytili D., Zabaniotou A. 2022; Kircher M. et al. 2022]. Из накопленных материалов следует и то, что десятки государств уже стали обращаться к биоэкономике как к способу выйти на пути к устойчивым системам первичного производства биоресурсов и их переработки в биопродукты. Указывалось также, что в современной биоэкономике усиливаются междисциплинарные подходы.

В целом, в начале третьего десятилетия XXI к сфере биоэкономики стали вплотную примыкать или даже в неё входить различные сектора промышленного производства, которые используют биоресурсы для получения многочисленных биопродуктов, н-р, [Wohlgemuth R. et al. 2021; Wei X. et al. 2022; Kircher M. et al. 2022]. Особое место среди них заняло расширение производства разных видов биотоплива, в частности, с целями улучшения экологии за счет снижения вкладов в энергетику от ископаемого топлива (угля, нефти, природного газа и др.), н-р, [Love J. 2022; Ubando A.T. et al. 2022].

С началом пандемии COVID-19 задачи получения биофармпрепаратов, включая вакцины, необходимые для массового применения, фактически стали глобальными и принципиальными для биоэкономики, н-р, [Logunov D.Y. et al. 2020, 2021; Горошко Н.В. с соавт. 2021; Simnani F.Z. et al. 2022]. Соответственно, для реализации производства таких вакцин, а также антител и ряда других биопродуктов были привлечены как государственные структуры, так и транснациональные фармацевтические корпорации («Pfizer», «Johnson & Johnson» и др.) [Logunov D.Y. et al. 2021; Huddart J.E.A. et al. 2022; Pavli A., Maltezou H.C. 2022].

Таким образом, были сделаны выводы, позволяющие составить представления о научном базисе биоэкономики, который составляют знания о биотехнологиях и инновациях, н-р, [Wohlgemuth R. et al. 2021; Wei X. et al. 2022; Kircher M. et al. 2022]. Схематически общий взгляд на состояние биоэкономики, её научный фундамент и некоторую производимую продукцию представлен на Рис. 1.5.

Представляется важным отметить, что усилия по созданию новых биотехнологий и научных инноваций оказались не только успешными с точки зрения генерирования знаний для биоэкономки, но и вдохновили предприимчивых ученых на создание так называемых стартапов с привлечением инвесторов для своих идей. Так, Kircher M. et al. (2022) представили целый список примеров подобных стартапов и их разнообразных продуктов.

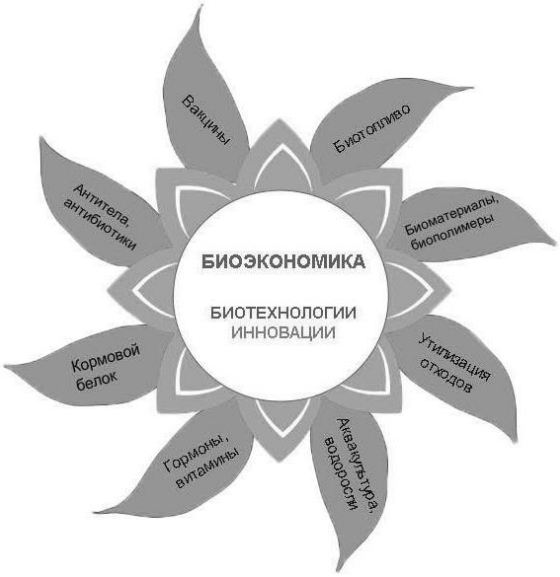



Рис. 1.5. Общий взгляд на состояние биоэкономики и промышленное производство некоторых биопродуктов в начале третьей декады XXI века, по [Wohlgemuth R. et al. 2021; Kircher M. et al. 2022; Swetha T.A. et al. 2022]

Некоторые материалы об основных направлениях в биоэкономике приводятся далее в главах 2, 3 и 4, а сведения об общих биотехнологиях и инновационных подходах рассматриваются в следующем разделе.

### 1.3. Общие промышленные биотехнологии и инновационные подходы в биоэкономике

В первой и, особенно, во второй декаде XXI века множество различных биотехнологий из научных разработок стали трансформироваться и масштабироваться для промышленного использования, что нашло отражение в соответствующих публикациях. Так, в БД ScienceDirect за 2001 г. оказалось аннотировано около 1500 статей с ключевыми словами «industrial biotechnology», за 2010 г. их стало уже почти 3500, а за 2020 – более 10000. Поскольку продвигаемые биотехнологии были ориентированы на разные сектора промышленности и другие виды деятельности, появились предложения осуществлять с учетом этого систематизацию биотехнологий, н-р, [DaSilva E.J. 2005; Кудрявцева О.В., Яковлева Е.Ю. 2014; De la Vega I. et al. 2015]. Иногда такое специальное кодирование по цветам называют методикой «Радуга» (The “Rainbow” methodology).

Вначале предлагалось использовать только четыре цветовых кода – белый, зеленый, красный и синий для обозначения промышленных биотехнологий («industrial biotechnology»), сельскохозяйственных биотехнологий («agriculture + food production»), биомедицинских биотехнологий («medical + pharmaceutical») и биотехнологий аквакультур («aquaculture + marine»), соответственно. Содержание этих кодов несущественно варьировало у разных авторов. Со временем количество используемых цветовых кодов увеличилось до десяти, однако, при некоторой вариабельности их применения [Кудрявцева О.В., Яковлева Е.Ю. 2014; De la Vega I. et al. 2015; Graciano R.C.D. et al. 2019]. Например, обстоятельный библиометрический анализ показал, что в Венесуэле фактически применялось лишь пять цветовых кодов [De la Vega I. et al. 2015]. С учетом этого далее в тексте будут анализироваться только отмеченные выше четыре наиболее общие и традиционные цветовые коды, а полный спектр общеизвестных цветовых кодов биотехнологии приведен на Рис. 1.6.

Рис. 1.6. Цветовые коды основных направлений биотехнологии, по [DaSilva E.J. 2005]

В частности, термин «Белая биотехнология» обычно относят к случаям внедрения разных биотехнологических разработок непосредственно в промышленную сферу. Считается, что ключевыми инструментами в белой биотехнологии являются ферменты и микроорганизмы, которые, в свою очередь, становятся важными технологическими драйверам всей растущей биоэкономики [Heux S. et al. 2015; Kawaguchi H. et al. 2022; Nielsen J. et al. 2022]. К настоящему времени известен ряд технологических подходов, которые используются для улучшения промышленной пригодности биокатализаторов, особенно ориентированных на сектор биопереработки. Особое место в развитии «белой технологии» отводят достижениям «омик», которые принципиально важны для достижения успехов в соответствующих направле-

ниях биоинженерии, необходимых для получения высокоэффективных и промышленно значимых биокатализаторов [Heux S. et al. 2015; Kawaguchi H. et al. 2022]. При этом некоторые авторы (н-р, [Kawaguchi H. et al. 2022; Baptista M., Domingues L. 2022]) относят к белой биотехнологии достижения в производстве из лигноцеллюлозного сырья биополимеров и других биопродуктов, которые, в свою очередь, могут быть использованы в последующих химических синтезах. Поэтому для культивирования и выращивания клеток с определенными биотехнологическими целями предложено использовать даже специальные клеточные фабрики [Baptista M., Domingues L. 2022]. Учитывая то, что источниками лигноцеллюлозного сырья обычно являются растения, подобные разработки можно отнести и к зеленой биотехнологии.

Кроме того, известно о проведенных разработках белой (или промышленной) биотехнологии для производства биотоплива и, в частности, биодизеля из растительного сырья, которые по существу также представляют собой и зеленые биотехнологии [Ledesma-Amaro R. et al. 2015; Bilal M. et al. 2022].

Представляется важным подчеркнуть, что многие авторы указывают на особую важность использования промышленных биотехнологий именно для переработки агро- и лесных ресурсов в развитии биоэкономики, н-р, [Holmgren S. et al. 2020; Vieira H. et al. 2020; Kircher M. et al. 2022].

Во второй и начале третьей декад XXI века нашли достаточно широкое применение промышленные биотехнологии, способные обеспечивать производство различных биофармпрепаратов, включая вакцины, н-р, [Graciano R.C.D. et al. 2019; Süntar I. et al. 2021; Bilal M. et al. 2022]. О высокой значимости этой деятельности убедительно свидетельствуют многочисленные данные о том, что получаемые вакцины обеспечили предупреждение ряда тяжелых инфекционных заболеваний и спасли жизни миллионов людей, н-р, [Plotkin S. 2014; Saleh A. et al. 2021; Pavli A., Maltezou H.C. 2022]. Так, при создании и производстве вакцин против COVID-19 в условиях проходившей начале третьей декад XXI века пандемии особенно ярко выявились потребности в промышленных биотехнологиях [Buchy P. et al. 2021; Logunov D.Y. et al. 2021; Thorn C.R. et al. 2022]. Иными словами, в рамках «белой (или промышленной) биотехнологии» для производства биофармпрепаратов фактически применяются и «красные биотехнологии».

Многие «синие биотехнологии» в настоящее время находят применение в промышленном производстве, т.е. перешли в категорию «белых», н-р, [Vieira H. et al. 2020; Choudhary P. et al. 2021; Wicker R.J.

et al. 2022]. Отмечалось, что «синие биотехнологии» формировались на тех же научных и технологических принципах, что и другие биотехнологии, но у них источники, процессы и/или конечные продукты, так или иначе, считаются водными. В целом, в цитированных выше и многих других работах индустрии морепродуктов уделяется значительное внимание с учетом их перспектив в решении проблемы обеспечения населения продовольствием. Считается, в частности, что удобрения, получаемые на основе морских водорослей, создают предпосылки для эффективного выращивания определенных видов сельскохозяйственных культур при минимизации негативных воздействий на окружающую среду [Vieira H. et al. 2020].

Новые знания, получаемые постгеномными НЖ, создают прочный фундамент для развития «синих биотехнологий», особенно при использовании микроводорослей, н-р, [Hartmann E.M. et al. 2014; Lauritano C. et al. 2019; Wong L.L. et al. 2022]. Так, протеомика уже внесла свой вклад в «синие биотехнологии», идентифицировав новые белки водных организмов, которые могут найти применение в пищевой ферментации, а также в текстильной промышленности и при разработке различных лекарств.

Несмотря на признание вклада «синих» биотехнологий в существующие отрасли экономики, инвестиции в их развитие, по мнению некоторых авторов, пока ограничены, н-р, [Choudhary P. et al. 2021]. Однако, улучшение ситуации можно ожидать в связи с определением приоритетов для биотехнологий, способных обеспечить устойчивое использование морских ресурсов.

В целом, из приведенных выше материалов можно сделать заключение, что обозначение «промышленные» или «белые» биотехнологии («industrial biotechnology») закономерно охватывает, по крайней мере, частично и другие «цветные» биотехнологии, в частности «green», «red» и «blue». Динамка роста ежегодно соответствующих публикуемых работ во второй и начале третьей декады XXI века по БД ScienceDirect показана на Рис. 1.7. Видно, что за указанный период во всех группах регистрировался многократный рост числа публикаций, который составил почти в три с половиной раза для «белых» биотехнологий, для «синих» – в пять раз, а для «зеленых» и «красных» – в шесть раз.

Многие авторы связывают быстрое развитие разнообразных промышленных биотехнологий с существенным прогрессом в так называемой синтетической биологии, которую определяют как эффективный технологический подход к проектированию и созданию специ-

альных биологических систем [Clarke L., Kitney R. 2020; Patra P. et al. 2021; Nielsen J. et al. 2022]. Известен также ряд других определений термина «синтетическая биология», появление которого относят к последней декаде XX века, а активное использование связывают с периодом 2011-2020 гг. [Cameron D.E. et al. 2014; Meng F., Ellis T. 2020; Васильев Р.А. с соавт. 2021].

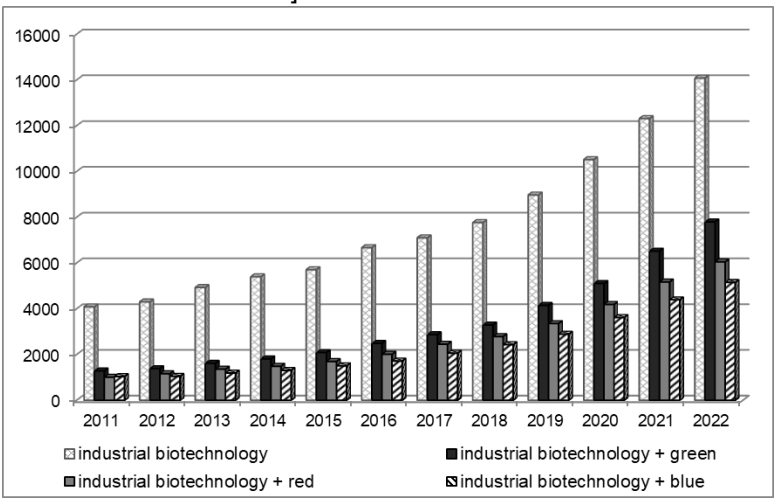



Рис. 1.7. Количество ежегодно аннотируемых статей, 2011-2022 гг., по БД ScienceDirect

Синтетическую биологию иногда характеризуют как научное направление в биологии, занимающееся проектированием и созданием биологических систем с заданными свойствами и функциями, или междисциплинарную область исследований, нацеленную на создание новых биологических устройств и систем или на перепроектирование уже существующих систем. В отечественной литературе принято считать, что синтетическая биология представляет собой особый вид деятельности, в которой применяются методы и технологии молекулярной биологии для формирования заданного поведения клеток на основе теоретически сконструированных регуляторных сетей и с применением инженерных подходов [Васильев Р.А. с соавт. 2021]. Таким образом, строгое определение «синтетической биологии» пока продолжает формироваться (технологический подход, научное направление или междисциплинарная область).

Имеются многочисленные материалы о том, как специалисты по синтетической биологии разрабатывают инфраструктурные платформы, необходимые для работы с все более сложными системами, а

также для повышения точности, надежности, скорости и доступности существующих решений [Clarke L., Kitney R. 2020; Nielsen J. et al. 2022; Tan C. et al. 2022]. В цитированных выше публикациях указано, что сотни компаний (преимущественно из США и Великобритании) уже способны превращать новые знания в коммерчески жизнеспособные инструменты, продукты и услуги. Среди них малые и средние предприятия вносят значительный вклад в коммерциализацию достижений синтетической биологии, которые обеспечивают оперативное реагирование на изменение социальных интересов и рыночного спроса. Так, Clarke L., Kitney R. (2020) отметили, что частные инвестиции в биотехнологические стартапы в США и Великобритании существенно выросли и превысили 12 миллиардов долларов. При этом около 20% стартапов, использующих достижения синтетической биологии, оказались сориентированными на решение задач промышленной биотехнологии.

Говоря о практических приложениях биотехнологий невозможно обойти стороной пример запатентованной технологии переработки углерода с использованием генно-модифицированных бактерий, реализованной компанией LanzaTech (https://lanzatech.com/), также открывающиеся возможности производства биофураноата (полиэтиленфураноат, PEF) [De Jong E. et al. 2022], который полностью основан на возобновляемом сырье, соответственно, возможен к последующей переработке. Развитие «омиксных» технологий, технологий «больших даных» и Интернета вещей позволяют делать попытки в развитии платформ анализа геномных данных на облачных платформах (например, BioBox Alnalytics, https://biobox.io/). Разрабатываются решения по использованию насекомых в качестве биореакторов (Proteinea, https://www.proteinea.com/) или в целях получения хозяйственно ценных продуктов [Khayrova A. et al. 2021] и др.

Во второй декаде XXI века технологические достижения промышленной биотехнологии (а также в синтетической биологии и метаболической инженерии) привели к ускорению разработок новых биотехнологических процессов, н-р, [Nielsen J., Keasling J. 2011; Nielsen J. et al. 2014, 2022]. Эти достижения можно сгруппировать в несколько основных направлений. Во-первых, появление новых инструментов в синтетической биологии, которые позволили ускорить создание требуемых штаммов микроорганизмов. Во-вторых, разработки условий для быстрого производства синтетических генов и даже целых геномов. В-третьих, возможности анализа «больших данных» (н-р, полученных «омиками») и их интеграции с тем, чтобы получить подробную фено-

типическую характеристику сконструированных штаммов. В-четвертых, совершенствование прогнозирования различных стратегий проектирования штаммов позволило обеспечить улучшенное количественное описание метаболизма с использованием передовых метаболических моделей. Наконец, было обеспечено внедрение робототехники, искусственного интеллекта для обеспечения мультиплексирования и высокопроизводительного конструирования требуемых штаммов, получила развитие вычислительная биология.

Одним из важных достижений синтетической биологии стала разработка платформ, использующих принцип «plug-and-play», которые применяются для формирования специфических регуляторных цепей с использованием различных биологических компонентов, н-р, [Nielsen J., Keasling J. 2011; Etzel M., Mörl M. 2017; Brooks A.N. et al. 2022]. Как следствие, был создан ряд новых методов конструирования клеточных фабрик, а также инструментов, которые позволили автоматизировать экспериментальные этапы цикла «проектирование-создание – обучение – тестирование».

Одним из успешных примеров реализации данного принципа может послужить работа Cummings M. et al. (2019) в которой описана платформа, позволяющая осуществлять комбинаторный биосинтез ароматических поликетидов в режиме «plug-and-play».

Интерес к получению поликетидов во многом связан с тем, что некоторые из них уже широко используются в клинике, в частности, такие известные противомикробные и противораковые соединения, как эритромицин и доксорубицин.

Для повышения эффективности их производства и поиска новых биоактивных молекул, относящихся к классу поликетидов, которые синтезируются как эукариотами, так и прокариотами, была предложена многообещающая стратегия, ориентированная на перенос путей биосинтеза поликетидов от их нативных продуцентов к биотехнологически желательному хозяину – бактериям *E. coli*. Для этих бактерий с помощью набора инструментов синтетической биологии, удалось сформировать биосинтетическую платформу, работающую в режиме «plug-and-play». По мнению разработчиков такая платформа может служить двигателем для производства новых и разнообразных биоактивных поликетидов автоматизированным, быстрым и универсальным способом [Cummings M. et al. 2019].

Кроме того, благодаря появлению и развитию новых биотехнологий появились возможности целенаправленного редактирования геномов различных микроорганизмов, в частности на основе техноло-

гии, называемой CRISPR/ Cas9 (подробнее см. раздел 5.3.) [Nielsen J. et al. 2022]. Хотя такие технологии не всегда можно автоматизировать и масштабировать, их характеризуют как весьма перспективные.

Все более значительное место в промышленной биотехнологии начинают занимать разработки, выполняемые с помощью метаболической инженерии, которая рассматривается, как один из главных разделов биоинженерии, н-р, [Brar A. et al. 2021; Kang N.K. et al. 2022; Lu H. et al. 2022]. Некоторые достижения метаболической инженерии будут приведены далее в разделе 7.3. Здесь же представляется необходимым отметить впечатляющий рост публикационной активности по данной проблематике за последнее десятилетие. Так, в БД ScienceDirect аннотировано за 2013 г. 913 публикаций с ключевыми словами «metabolic + engineering + industrial + biotechnology», а в 2022 г. таких публикаций оказалось более 3750. При этом внимание исследователей, особенно в начале третьей декады XXI века, было сосредоточено на разработках биотехнологий и создание штаммов микроорганизмов для производства соединений с высокой добавленной стоимостью, н-р, [Yun E.J. et al. 2021; Antoniêto A.C.C. et al. 2022; Nielsen J. et al. 2022].

Наряду с достижениями синтетической биологии и метаболической инженерии целенаправленные инновационные решения в области промышленной биотехнологии повлияли на рост этого вида деятельности, н-р, [Golembiewski B. et al. 2015; Meng F., Ellis T. 2020; Nielsen J. et al. 2022].

В настоящее время термин «инновация» применяется практически во всех сферах экономики. Однако, несмотря на множество исследований, проведенных по поиску точного определения данного понятия и выявлению его сущности, однозначного мнения так и не появилось [Rosemann A., Molyneux-Hodgson S. 2020; Надточий Ю.Б. 2021; Kampers L.F.C. et al. 2021]. Так, термин «инновация» разные исследователи часто понимают по-своему, рассматривая его во взаимосвязи с такими понятиями, как деятельность и результат, нововведение, открытие, изобретение и тому подобными [Taques F.H. et al. 2021; Аборкина Е.О., Скоробогатова Т.Н. 2022; Рыбина Г.А., Костин С.В. 2022].

В самом общем виде отечественные авторы часто к инновациям относят внедренное или внедряемое новшество, процессы или результаты процессов, в которых используются охраноспособные материалы интеллектуальной деятельности [Скоробогатова Т.Н. с соавт. 2021; Надточий Ю.Б. 2021; Аборкина Е.О., Скоробогатова Т.Н. 2022]. Подобное определение, также обширный аппарат соответствующих

индикаторов, широко представлен и в зарубежных публикациях, н-р, [Taques F.H. et al. 2021; Liu C. et al. 2022; Malacina I., Teplov R. 2022]. С учетом этого, в целом инновации можно представить себе как определенные циклические процессы, включающие: инвестиции, получение результатов интеллектуальной деятельности, внедрение полученных результатов в практику, получение качественного улучшения производимых продуктов или услуг.

Вместе с тем, обстоятельный анализ, охватывающий большое количество публикаций, показал, что лишь очень небольшая часть предложений, выдвигаемых академическими кругами, оказывается способной пройти долгий путь (иногда называемый «Долиной смерти») от первоначальных результатов научных исследований до вывода продукта на рынок и его коммерциализации, н-р, [De Lorenzo V., Couto J. 2019; Linton J.D., Xu W. 2021; Kampers L.F.C. et al. 2021]. Основные тенденции в биотехнологической инновационной деятельности можно проиллюстрировать сведениями, представленными на Рис. 1.8.

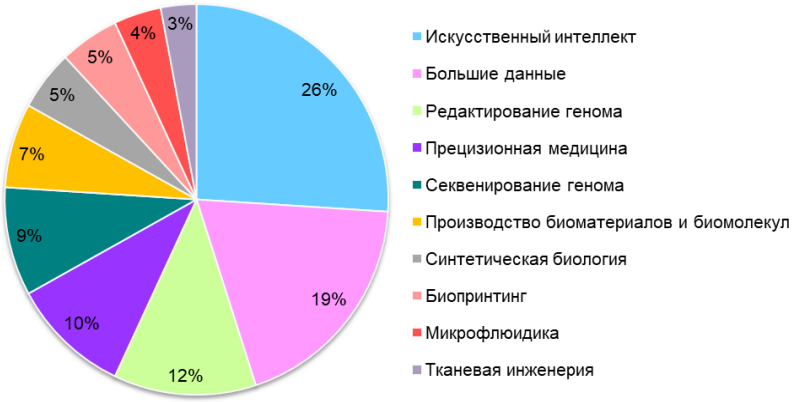



Рис. 1.8. Основные биотехнологические тенденции, 2022, по [StartUs Insighst]

Существенные трудности в ходе работ над превращением сделанных предложений в практические приложения обычно обнаруживаются на разных уровнях создания продукта (и его жизненного цикла), как в научно-исследовательских учреждениях, так и в промышленных организациях. Среди этих уровней, известных как уровни технологической готовности («Technology Readiness Levels, TRL») [Fruehauf H.M. et al. 2020; Kampers L.F.C. et al. 2021; Kedia S.B. et al. 2022], обычно TRL 1-3 относят к академическим кругам, а TRL 8 и 9 к промышленности. При TRL 4-7 процесс открытия обычно считается

слишком прикладным для дальнейшего научного финансирования, но слишком рискованным для финансирования реализации на промышленном рынке. Известны и другие причины, по которым новые технологии часто не могут преодолеть «Долину Смерти». Они включают избыточную бюрократическую нагрузку, отсутствие квалифицированного, специально подготовленного менеджмента, адекватного финансирования для дальнейшего развития и отсутствие прочной целевой связи между усилиями по разработке технологий и возможностью их промышленного использования [Fröhling M., Hiete M. 2020; Kampers L.F.C. et al. 2021]. Для биотехнологических разработок, в частности, среди основных ограничений развития можно определить длительный период разработки, также существенные расходы на необходимые научные исследования и специфические требования к кадровому обеспечению, зачаточный этап развития потребительской инфраструктуры для отдельных категорий биотехнологических товаров и пр., а главное – необходимо понимание соотношения предельных выгод и издержек в кратко- и долгосрочной перспективе.

В целом, собранные материалы свидетельствуют, что именно знания становятся ключевым условием развития биоэкономики. При этом особое внимание привлечено к подготовке информированных участников данной деятельности, способных к созданию нового знания для последующего удовлетворения общественных потребностей. То есть происходит смещение акцентов в определении приоритетов экономического развития: от измерения инновационной активности к динамике развития человеческого капитала. Указанные обстоятельства подтверждаются определенными принципами, которые находят отражение во многих публикациях и документах, относящихся к государственной политике:

- обеспечение полного цикла получения новых знаний (по всем уровням образования);
- адресная поддержка и эффективное взаимодействие участников процесса создания новых знаний, в том числе для обеспечения их передачи с учетом научно-технологического развития (в рамках шестой инновационной волны);
- работа с «большими данными» и аддитивное производство;
- обеспечение кибербезопасности;
- создания «устойчивого» кадрового потенциала.

В следующих главах этой книги будут представлены материалы, иллюстрирующие подходы, используемые для реализации перечисленных принципов.

## Глава 2. Биотехнологии получения и производства биотоплива из растительного сырья

Проблемы, связанные с растущим спросом на энергию во всем мире при параллельном сокращении запасов ископаемого топлива, привлекают повышенное внимание к созданию биотехнологий для производства биотоплива (ПБТ). По данным Международного энергетического агентства (IEA, https://www.iea.org/) мировые инвестиции в жидкое биотопливо в 2021 году увеличились вдвое и достигли более 8 млрд долл. (2/3 роста пришлось на биодизель, инвестиции в биоэтанол также удвоились). При этом на долю США и Бразилии приходится около 30% указанных инвестиций. Структура мирового потребления энергии, включая БТ, представлена на Рис. 2.1.

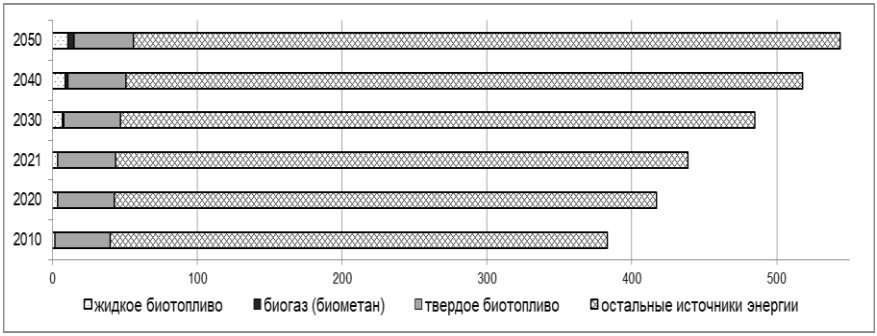



Рис. 2.1. Структура потребления энергии в мире, 2010-2021, прогноз до 2050 г., ЭДж, по [IEA]

Уже в начале XXI века ПБТ оформилось в качестве особой отрасли перерабатывающей промышленности, а среди производимых продуктов наиболее популярными стали три вида топлив: биоэтанол, биодизель и биогаз, по [Пожидаев В.М. с соавт. 2015; Lopes M.L. et al. 2016; Wei S. 2016]. В настоящее время данная проблематика находит отражение в тысячах экспериментальных работ, а также во множестве обзоров, н-р, [Kwak S. et al. 2019; Titova E.S. 2019; D`Amelia V. et al. 2021; Lu H. et al. 2022].

В первую очередь в качестве сырья для ПБТ были опробованы различные культивируемые растения как применяемые, так и неприменяемые в пищевой промышленности [Gray K.A. et al. 2006; Lopes M.L. et al. 2016; Титова Е.С. с соавт. 2017]. Материалы, связанные с использованием культивируемых растений в качестве сырья при ПБТ, рассматриваются в разделе 2.1.

Известно, что не одно десятилетие значительное внимание исследователей уделяется дикорастущим растениям, включая деревья [Li M. et al. 2016; Tekle T., Sime G. 2022]. Подобные растения некоторыми авторами рассматриваются как перспективное сырьё для производства различных видов биотоплива. Созданию биотехнологий, позволяющих использование дикорастущих, наземных растений в качестве сырья для ПБТ, посвящен раздел 2.2.

Во второй и в начале третьей декады XXI века ведутся активные исследования по созданию биотехнологий для использования цианобактерий и эукариотических водорослей (которые традиционно относят к растениям) в качестве сырья для получения биотоплива. Соответствующие материалы будут представлены ниже в разделе 2.3.

### 2.1. Культивируемые растения как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива

Культивируемые растения традиционно рассматриваются как главный источник крахмала – продукта, состоящего из двух видов полисахаридов: линейной амилозы и разветвленного амилопектина. Хорошо известно, что мономерами для обоих указанных полимеров является глюкоза, но в амилозе мономеры связаны α1-4 гликозидными связями, а в амилопектине, наряду с α1-4 гликозидными связями, в местах ветвления присутствуют α1-6 гликозидные связи. Данные связи гидролизуются пищеварительными ферментами человека, что ведет к образованию глюкозы и позволяет использовать этот сахар в метаболических процессах. Соответствующие материалы детально представлены во многих учебниках биохимии, н-р, [Марри Р. с соавт. 1993; Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. 1998]. Как следствие, биохимические свойства крахмала позволяют широко использовать его и в пищевой, и в непищевой промышленности, в том числе и для производства биоэтанола, н-р, [Gray K.A. et al. 2006; Lopes M.L. et al. 2016; Li R. et al. 2021; Yu J.K., Moon Y.S. 2021].

Производство биоэтанола, получаемого из сахарного тростника и крахмалсодержащего растительного сырья (в частности из кукурузного зерна, кукурузной соломы и зерен других растений [Gray K.A. et al. 2006; Martin M.A. 2010; Joelsson E. et al. 2016; Yu J.K., Moon Y.S. 2021]), во многом базируется на биотехнологиях, использующих ферменты, в первую очередь способные гидролизовать α-гликозидные связи, и далее метаболизировать глюкозу до этанола.

Страной, ставшей пионером в этой деятельности, следует признать Бразилию, в которой еще в 1970 г. была создана государствен-

ная программа по производству биоэтанола («Proalcool»), продолжающаяся в новых формах и в настоящее время, н-р, [Watanabe S. et al. 2020; Ramos M.D.N. et al. 2022; Kircher M. et al. 2022].

При этом многолетний опыт показал, что сырье из сахарного тростника не может в течение всего года обеспечивать стабильное производство биоэтанола, поскольку в сезон дождей поля плантаций недоступны для уборочной техники [Aba M.M. et al. 2022]. Более того, сахарный тростник не удается сохранять в межсезонье, т.к. его необходимо перерабатывать в течение нескольких часов после сбора урожая. Как результат, из-за сезонности возникает простой биоэтанолпроизводящих заводов до пяти месяцев.

Данную трудность удалось преодолеть благодаря параллельному использованию кукурузного сырья в качестве заменителя сахарного тростника на специальных «гибких» заводах, способных перерабатывать оба вида сырья, н-р, [Aba M.M. et al. 2022]. Было показано, что благодаря высокой урожайности (в ряде бразильских штатов на долю кукурузы приходится до 90,4% всего производства зерна) и возможности сохранения кукурузного сырья в межсезонье, этот продукт растениеводства стал вносить существенный вклад в ПБТ Бразилии [Aba M.M. et al. 2022].

Поскольку и сахарный тростник, и кукуруза могут находить применение в пищевой промышленности это сырье и соответствующие технологии (в частности, с амилазами для гидролиза крахмала кукурузы) характеризуются как первое поколение производства биоэтанола [Ramos M.D.N. et al. 2022]. В настоящее время с появлением промышленных биотехнологий, способных осуществлять гидролиз лигноцеллюлозных материалов, активно развивается производство биоэтанола второго поколения, н-р, по [Ramos M.D.N. et al. 2022].

В конце второго десятилетия XXI века Бразилия характеризовалась как второй по величине производитель биоэтанола в мире (после США) [Aba M.M. et al. 2022; Ramos M.D.N. et al. 2022]. По приводимым данным в 2020 г. в Бразилии было произведено 32,6 млн $м^3$ этанола, из них 69,3% в гидратированной форме, а остальное в безводной форме. Произведенный биоэтанол в основном применялся в транспортном секторе или в качестве чистого топлива (гидратированный этанол) или в смеси с бензином в количестве 27% по объему (в безводной форме).

В Бразилии существует и производство биодизеля, в котором промышленное применение получили липазы, способные из некоторых растительных масел или животных жиров превращать триацилг-

лицеролы в свободные жирные кислоты [Ramos M.D.N. et al. 2022]. Произведенный биодизель используют для частичной замены обычного дизельного топлива, хотя объемы этого производства существенно меньше чем производство биоэтанола.

Таким образом, очевидно, что развитие биоэкономики в Бразилии продолжается уже несколько десятилетий, и оно во многом связано с производством биотоплива.

Известно, что во второй и в начале третьей декады XXI века предпринимались различные подходы для оптимизации производства биоэтанола из крахмалсодержащего растительного сырья. Считалось, что основными препятствиями в получении конкурентоспособного биоэтанольного топлива являются высокая стоимость сырья и ферментов, в частности, используемых для предварительной обработки перед ферментацией. При этом предлагалось расширить спектр ферментов, расщепляющих в крахмале α1-4 и α1-6 гликозидные связи, и использовать ферменты с другими активностями, н-р, [van der Maarel M.J., Leemhuis H. 2013; Moshi A.P. et al. 2016; Vu V.V., Marletta M.A. 2016; Синицын А.П., Синицына О.А. 2021].

Значительные усилия прилагались (и продолжают прилагаться) для создания эффективных технологий получения биоэтанола с использованием промышленных штаммов *Saccharomyces cerevisiae* и для выведения новых более продуктивных штаммов методами метаболической инженерии (см. раздел главы 6.3.) [Favaro L. et al. 2019].

Кроме того, проводятся исследования по селекции растений, направленные на улучшение качества кукурузного крахмала, и создания биоинженерных технологий для регуляции биосинтеза крахмала с целью повышения его содержания в растительном сырье, используемом в промышленности [Yu J.K., Moon Y.S. 2021; Li R. et al. 2021].

Качественное изменение в промышленном производстве биоэтанола произошло после разработок и внедрения в практику биотехнологий второго поколения, позволивших использовать в качестве сырья материалы целлюлозо- и лигнинсодержащих растений. В таких биомассах (которые обычно называют лигноцеллюлозными) присутствуют в качестве основных структурных компонентов целлюлоза, гемицеллюлоза и лигнин [Li M. et al. 2016; Robak K., Balcerek M. 2018; Fatma S. et al. 2018; Favaro L. et al. 2019; Atiwesh G. et al. 2022]. При этом соотношения целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнина существенно варьируют. Для биоконверсии указанных соединений, содержащих β-гликозидные и другие связи, которые не гидролизуются ферментами, обычно применяемыми при переработке крахмалсодержащего

растительного сырья, потребовались совершенно иные ферменты с соответствующей субстратной специфичностью. Кроме того, лигноцеллюлозные биомассы характеризуются как сырье, трудно поддающееся биологическому разложению, которое, как считается, следует подвергать термохимической обработке (включая щелочные и кислотные растворы) перед и/или во время ферментной деполимеризации, н-р, [Bhatia L., Johri S. 2015; Prakash H. et al. 2018; Kothari N. et al. 2018; Atiwesh G. et al. 2022]. К числу подходов и технологий, используемых для конверсии лигноцеллюлозных биомасс, относят и применение пиролиза – процесса, в ходе которого при повышенных температурах и в отсутствие кислорода быстро происходит термохимическое разложение этих материалов [Miskolczi N. et al. 2010; Islam Z.U. et al. 2015].

Хорошо изученная целлюлоза представляет собой крупный линейный биополимер из 500 – 14 000 звеньев глюкозы, связанных β1→4 гликозидными связями (н-р, [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. 1998; Кольман Я., Рем К.Г. 2000; Robak K., Balcerek M. 2018]). Для ее переработки в биотопливо необходимо сначала преобразовать полимер в мономеры (глюкозу), которые затем могут быть превращены в биоэтанол.

В составе растительных биомасс целлюлоза сохраняет сложную многоуровневую архитектуру, состоящую из пучков микрофибрилл, каждая из которых может содержать от 36 до 1200 молекул целлюлозы, и образовывать высокоупорядоченные кристаллические структуры (по, [Sharma A. et al. 2016]). Считается, что основной повторяющейся единицей целлюлозы является дисахарид целлобиоза, благодаря которой и формируются хорошо организованные кристаллические структуры, перемежающиеся с неупорядоченными или дезорганизованными доменами (аморфная целлюлоза), н-р, [Ioelovich M. 2008]. По данным некоторых авторов молекулы целлюлозы именно в аморфных областях доступны для молекул воды и ферментативной атаки [Lenting H.B.M., Warmoeskerken M.M.C.G. 2001].

Как следствие, для деполимеризации целлюлозы, находящейся в используемом сырье в практически водонерастворимой форме и структурированном виде, требуется предобработка сырья и воздействие при повышенной температуре специальной ферментной системы, называемой целлюлазной [Gray K.A. et al. 2006; De Menezes A.B. et al. 2015; Sharma A. et al. 2016; Escuder-Rodríguez J.J. et al. 2018; Patel A.K. et al. 2019; Srivastava N. et al. 2019]. Эта система обеспечивает синергетическое действие ряда гидролитических ферментов, относящихся гликозилгидролазам (эндоглюканазы, экзоглюканазы и β-

глюкозидазы), а также отдельных трансфераз и эпимераз. Считается, что экзоглюканазы активны на кристаллических участках, а эндоглюканазы – на аморфных участках целлюлозы [Sharma A. et al. 2016].

Общие характеристики определенных участников целлюлазной системы, которые продуцируются различными микроорганизмами (анаэробные и аэробные бактерии, актиномицеты и грибы), и используются в биотехнологиях, обеспечивающих производство биоэтанола, приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Представители ферментной целлюлазной системы, продуцируемые разными микроорганизмами

| **Название (англоязычные названия)** | **Номер по классификации ферментов** | **Особенности гидролиза** |
|---|---|---|
| Эндоглюканаза (Endoglucanase, Glucanohydrolase) | КФ 3.2.1.4 | Случайным образом атакует внутренние участки аморфной области целлюлозной цепи, создавая новые концы и освобождая олигосахариды различной длины, активна в отношении растворимых форм целлюлозы. |
| Экзоглюконаза – целлобиогидролаза с невосстанавливающими концами (Exoglucanase, Cellobiohydrolase) | КФ 3.2.1.91 | Действует на невосстанавливающие концы целлюлозной цепи. |
| Экзоглюконаза – целлобиогидролаза с восстанавливающими концами (Exoglucanase, Cellobiohydrolase) | КФ 3.2.1.176 | Действует на восстанавливающие концы целлюлозной цепи, высвобождая целлобиозу, но также и другие короткие олигосахариды. |
| Экзоглюконаза – целлодекстриназа (Exoglucanase, Cellodextrinase) | КФ 3.2.1.74 | Удаляет целлобиозу из целлоолигосахаридов, обычно неактивна в отношении аморфной целлюлозы или растворимых форм. |
| Бета-глюкозидаза (β-glucosidase) | КФ 3.2.1.21 | Действует на невосстанавливающие концы и гидролизует целлоолигосахариды и целлобиозу до глюкозы, неактивна как в отношении кристаллической, так и в отношении аморфной целлюлозы. |

| | | |
|---|---|---|
| Целлобиаза (Cellobiose Phosphorylase, Cellobiase) | КФ 2.4.1.20 | Известна, как ортофосфат-α-D-глюкозилтрансфераза, катализирует обратимое фосфоролитическое расщепление целлобиозы до глюкозы. |
| Целлодекстрин (Cellodextrin) Фосфорилаза (Phosphorylase) | КФ 2.4.1.49 | Известная как 1,4-β-D-олигоглюканортофосфат α-D-глюкозилтрансфераза, катализирует обратимое фосфоролитическое расщепление целлодекстринов (от целлотриозы до целлогексозы) до глюкозы. На целлобиозу не действует. |
| Эпимераза целлобиозы (Cellobiose Epimerase) | КФ 5.1.3.11 | Катализирует эпимеризацию дисахаридов, таких как целлобиоза, в 4-O-β-D-глюкозилманнозу. |

Источник: [Sharma A. et al. 2016; Escuder-Rodríguez J.J. et al. 2018; Patel A.K. et al. 2019; Srivastava N. et al. 2019]

В начале XXI века были обнаружены десятки микробных гликозилгидролаз, среди которых многие изучались как потенциальные участники биотехнологий, предназначавшихся для деполимеризации целлюлозы в промышленных условиях [Voutilainen S.P. et al. 2008; Izquierdo J.A. et al. 2010; Robak K., Balcerek M. 2018]. Уже в тот период и позднее (н-р, [Escuder-Rodríguez J.J. et al. 2018; Patel A.K. et al. 2019]) особое внимание привлекали ферменты термофильных и экстратермофильных организмов.

Постепенно для промышленного производства биоэтанола стали разрабатывать различное оборудование, включающее биореакторы, предназначенные для работы с мультиферментными каскадами, в составе которых специально отобранные ферменты способны функционировать в относительно сходных условиях, н-р, [Ruales-Salcedo A.V. et al. 2019]. Более того, появились высокоинтегрированные системы, направленные на реализацию так называемой «консолидированной» биопереработки сырья, содержащего лигноцеллюлозу, с тем, чтобы обеспечить экономическую конкурентоспособность производимого биотоплива [Dempfle D. et al. 2021]. Эти системы включают производство ферментов и их использование для ферментативного гидролиза, а также для ферментации высвобождаемых сахаров. В целом, Dempfle D. et al. (2021) показали, что технология консолидированной биопереработки сырья (на базе специального микробного консорциума) экономит до 27,5% общих затрат при производстве этанола по

сравнению с его традиционным производством из лигноцеллюлозы. Экономия в основном достигалась за счет более низких капитальных затрат из-за меньшего количества оборудования, требуемого для интегрированного процесса, а также за счет более низких операционных издержек.

Как отмечалось выше, одним из основных структурных компонентов растительного сырья являются гемицеллюлозы (ГМЦ). Эти гомо- и гетерополисахариды, обладающие меньшими, чем у целлюлозы, молекулярными массами, состоят из остатков различных пентоз и гексоз, [Cardona C.A., Sánchez O.J. 2007; Robak K., Balcerek M. 2018; Ward N.E. 2021]. При этом известно, что среди мономеров, содержащихся в ГМЦ, имеются D-ксилоза и L-арабиноза (пентозы), а также D-манноза, D-галактоза, D-глюкоза (гексозы). Кроме того, в составе ГМЦ присутствуют уроновые кислоты, являющиеся производными соответствующих моносахаридов – D-глюкуроновая, 4-O-метилглюкуроновая и D-галактуроновая кислоты.

По существующим оценкам в некоторых видах растительного сырья основной составляющей гемицеллюлозы являются ксиланы, которые представляют собой полисахариды, состоящие из остатков β-D-ксилозы, соединённых связями β1→4 [Huang D. et al. 2017]. К главной цепи ксиланов присоединяются остатки арабинозы α(1→3)-связями. В целом, состав ГМЦ существенно варьирует, н-р, показано, что меняется содержание глюкуроноарабиноксилана и других арабиноксиланов [Hespell R.B. 1998; Ward N.E. 2021; Arzami A.N. et al. 2022].

Во второй декаде XXI века предлагалось для деполимеризации гемицеллюлоз использовать ряд ферментов, способных обеспечивать гидролиз ксилана, в том числе две ксиланазы (XynA1, XynA2), три β-ксилозидазы (XynB1, XynB2, XynB3) и α-L-арабинофуранозидазу (AbfA), н-р, [Huang D. et al. 2017]. Отмечалось, что эти ферменты обладают многими уникальными свойствами (высокая толерантность к pH, высокая термостабильность и широкий диапазон субстратов), что позволяет решать данную биотехнологическую задачу. При этом три β-ксилозидазы были устойчивы к ингибированию от накопления продукта (ксилозы), а комбинация ксиланазы, β-ксилозидазы и α-L-арабинофуранозидазы проявляла наибольшее синергетическое действие при деградации ксиланов разного происхождения. По результатам было сделано заключение о том, что предложенный ферментный «коктейль» почти полностью превращает сложный ксилан в ксилозу и арабинофуранозу и, соответственно, у него есть большой потенциал

для использования в преобразовании биомассы растений в биотопливо и сопутствующие биохимические соединения.

Термостабильные ксиланазы предлагается также использовать совместно с целлюлазами и пектиназами. Так была разработана технология получения из природного ресурса определенного ферментного «коктейля» [Prakash H. et al. 2018]. Ферменты этого «коктейля» обладали стабильностью при высокой температуре (80°C) и щелочном pH (10,0), а ионы $Ni^{+2}$ и $Zn^{+2}$ стимулировали относительную активность ксиланазы. В итоге созданная технология позволила достигать максимального получения биоэтанола за счет ферментации с эффективностью 76,5% в течение 30 часов. Поиски новых термостабильных ксиланаз, пригодных для использования в биоэкономике, продолжаются, н-р, [Dodda S.R. et al. 2021].

Показано, что образующуюся при деполимеризации гемицеллюлоз ксилозу некоторые виды грибов и бактерий могут метаболизировать в ксилулозу, в частности, специально модифицированные штаммы *Saccharomyces cerevisiae* [Moysés D.N. et al. 2016; Robak K., Balcerek M. 2018]. Соответствующие реакции могут катализировать определенные оксидоредуктазы, (ксилозоредуктаза, XR; ксилитолдегидрогеназа, XDH), или изомеразы (ксилозоизомераза, XI), н-р, [Meinander N.Q., Hahn-Hägerdal B. 1997; Zhou H. et al. 2012]. Затем ксилулоза фосфорилируется с помощью фермента, ксилулозокиназы (XK), и вступает в пентозофосфатный путь (ПФП) с последующим образованием этанола [Kricka W. et al. 2015; Moysés D.N. et al. 2016]. Схематически реакции этого метаболического пути показаны на Рис. 2.2.

Однако до настоящего времени сохранились «узкие места» в эффективном преобразовании ксилозы в рентабельное биотопливо, что ограничивает широкое использование растительной лигноцеллюлозы в качестве возобновляемого сырья, но и стимулирует исследования для преодоления остающихся проблем, н-р, [Lee S.B. et al. 2021]. Эти авторы получили штаммы *S. cerevisiae* с дефицитом дыхания, которые могут расти и ферментировать ксилозу в этанол аэробно, что аналогично эффекту Варбурга и Крэбтри для глюкозы. Путем сравнения последовательностей генома и направленной инженерии было установлено, что дупликации генов, кодирующих модифицированные ферменты метаболизма ксилозы, а также ген *TKL1*, кодирующий транскетолазу в пентозофосфатном пути, стали теми генетическими изменениями, которые обеспечили формирование нужного фенотипа. Реконструированные дупликации генов этих ферментов в со-

четании с делеционными мутациями в генах *HOG1*, *ISU1*, *GRE3* и *IRA2* увеличивали скорость аэробной и анаэробной ферментации ксилозы. Авторы отметили, что эти сделанные генетические модификации увеличивают скорость конверсии ксилозы и выход этанола на промышленно значимой модели.

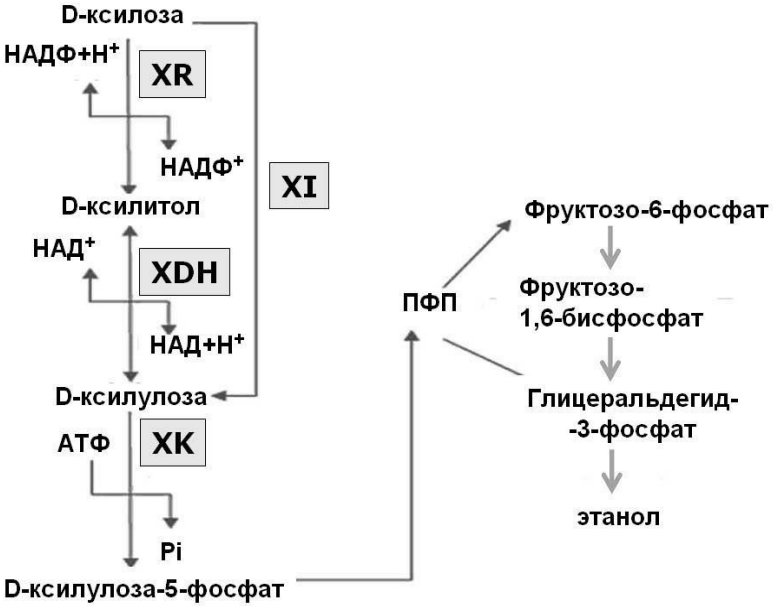



Рис. 2.2. Схема метаболического пути, ведущего от ксилозы к этанолу, по [Moysés D.N. et al. 2016], основные обозначения приводятся в тексте

Третий основной компонент лигноцеллюлозных биомасс – лигнин особенно трудно поддается биологическому разложению [Robak K., Balcerek M. 2018; Atiwesh G. et al. 2022; Khan S.I. et al. 2022]. Однако в выше отмеченных и в ряде других публикаций показано, что этот разветвленный полимер естественным образом разлагается многими видами микроорганизмов, включая грибы и бактерии. Более того, описаны ферменты, разлагающие лигнин, которые продуцируют различными видами микробов, в частности грибами белой гнили, грибами бурой гнили и бактериями. Таким образом, существуют достаточные основания полагать, что имеются определенные перспективы для создания эффективных биотехнологий биодеградации лигнина в промышленных условиях.

Лигнин состоит из фенилпропаноидных звеньев и считается гетерогенным полимером [Boerjan W. et al. 2003; Robak K., Balcerek M.

2018; Azubuike C.C. et al. 2022]. По имеющимся данным в структуре лигнинов присутствуют три вида фенилпропаноидных звеньев: п-кумариловый спирт («H-звено»), конифериловый спирт («G-звено») и синапиловый спирт («S-звено»), связанных различными способами (ряд углерод-углеродных и углерод-кислородных межзвенных связей). В составе некоторых лигнинов выявляют и другие ароматические звенья, такие как кофеиловый спирт (C-лигнин) [Chen F. et al. 2012], и трицин [Lan W. et al. 2015].

Как следствие, в результате деполимеризации лигнина образуется сложная смесь ароматических соединений, которая может находить разное применение, однако пока лигнин в основном сжигается для получения технологического тепла, н-р, [Yaguchi A.L. et al. 2021; Azubuike C.C. et al. 2022]. Тем не менее, рассматриваются модели создания биоперерабатывающего завода, который мог бы осуществлять валоризацию лигнина на основе создаваемых методов преобразования сложных смесей ароматических соединений в продукты с добавленной стоимостью [Ragauskas A.J. et al. 2014]. При этом предполагается, что создаваемые технологии было бы целесообразно ориентировать на включение этапа эффективной экстракции лигнина на стадии предварительной обработки лигноцеллюлозного сырья [Johnson C.W. et al. 2017].

Таким образом, по всей видимости, перспективы в области производства биоэтанола за счет использования биотехнологий второго поколения во многом зависят от дальнейшего развития представлений о взаимодействиях между ферментами и лигноцеллюлозными субстратами, а также от успехов биоинженерии ферментов и оптимизации смесей ферментов для биоконверсии основных компонентов лигноцеллюлозных биомасс. При этом считается, что возникшие в результате инновационной деятельности биотехнологии второго поколения позволят преодолеть и существенный барьер, характеризуемый как необходимость выбора «продовольствие или топливо» (н-р, [Joshia G. et al. 2017]) при промышленном использовании крахмал- и/или сахароза-содержащих растений.

В первой декаде XXI века одним из наиболее популярных видов биотоплива стало биодизельное топливо (или биодизель), которое представляет собой смеси моноалкильных эфиров жирных кислот, по большей части метиловые эфиры жирных кислот [Canakci M., Sanli H. 2008; Azócar L. et al. 2010; Варфоломеев С.Д. с соавт. 2010]. За прошедший период до настоящего времени биодизель характеризовали как экологически чистое, возобновляемое жидкое биотопливо, исполь-

зование которого, в частности, снижает выбросы парниковых газов, н-р, [Yin Z. et al. 2020; Chintagunta A.D. et al. 2021; Wu S. et al. 2022]. При этом существует множество публикаций в которых подчеркивается, что для биодизеля характерна сравнительно низкая токсичность и подверженность микробному биоразложению, благодаря чему снижается негативное воздействие на окружающую среду, н-р, [Bertel-Sevilla A. et al. 2020; Mathew G.M. et al. 2021]. Ряд физико-химических свойств биодизеля, включая высокие температуры воспламенения, давали основания считать этот вид биотоплива относительно безопасным [Vijayakumar C. et al. 2016; Ahmed H.A. et al. 2022]. Вместе с тем имеются и отдельные работы, свидетельствующие (по результатам экспериментов с моделированием разлива на почве биодизеля и его дизельных смесей) о возможности вредного воздействия на почвенные микроорганизмы [Leme D.M. et al. 2012].

Первоначально биодизель производился из присутствующих в различных растительных маслах триацилглицеридов реакцией переэтерификации (этерификации) высших жирных кислот с одноатомными спиртами (метанолом, этанолом и др.), н-р, [Canakci M., Sanli H. 2008; Azócar L. et al. 2010; Титова Е.С. с соавт. 2017].

В первой декаде XXI века Canakci M., Sanli H. (2008) представили широкий список масличных культур, которые нашли применение при производстве биодизеля. В него вошли широко культивируемые подсолнечник (sunflower), рапс (rapeseed), соя (soybean) и др. Во второй декаде XXI века подобный список существенно расширился за счет масла семян хлопка, льняного масла, тыквенного масла, масла семян табака, горчичного масла и ряда других продуктов, получаемых из культивируемых растений [Vijayakumar C. et al. 2016]. При этом отмечалось, что используемые в качестве сырья растительные масла относилось как к пищевым, так и к непищевым видам, но пищевые растительные масла в указанный период представляли собой основное сырье для производства биодизеля [Sajjadi B. et al. 2016]. По приведенным данным доля биодизеля, полученного из пищевого масла составляла около 95% мирового производства этого биотоплива. По данным цитированных авторов широкое использование пищевых масел в качестве сырья для биодизеля обусловлено их доступностью, простотой переработки и качеством получаемого из них биодизеля, несмотря на существование известного барьера «продовольствие или топливо».

Одним из принципиально важных поставщиков пищевого масла является подсолнечник (*Helianthus annuus L.*). Это однолетнее расте-

ние семейства сложноцветных, стебель которого может вырастать до 3 м в высоту, дает семена, используемые в качестве сырья для производства биодизеля, н-р, [Kallivroussis L. et al., 2002; Zabaniotou A.A. et al. 2008; Casoni A.I. et al. 2015; Cican G. et al. 2021]. Во второй декаде XXI века продолжаются исследования подсолнечника, направленные на увеличение содержания подсолнечного масла и также улучшение его качества для дальнейшего промышленного применения [Rauf S. et al. 2017]. Кроме того, в одной из недавних работ показано, что подсолнечник имеет несколько особенностей культивирования, которые можно использовать для реализации потенциала этого растения с целями повышения получения семян и масла [Mahmood A. et al. 2022]. В результате эти авторы пришли к заключению, что подсолнечник можно рассматривать как перспективное сырье для производства биодизельного топлива (также при условии выполнения равновесия продовольствие/ топливо).

Среди масличных культур, используемых для получения биодизеля (и других видов биотоплива) особого внимания заслуживает рапс (*Brassica napus*). Известно, как минимум, шесть видов рода *Brassica*, а также различные сорта, в том числе специально выведенные (*Canola, Brassicaceae: Brassica spp.*) и эфиопский рапс (*Brassica carinata*), н-р, [Bouaid A. et al. 2009; Sharma R.V. et al. 2016; Koh J.C.O. et al. 2017; Bianchi F. et al. 2019].

Рапс – однолетнее холодостойкое растение, но требовательное к влаге и богатству состава почвы, произрастает в умеренной зоне. Он занимает обширные посевные площади во многих странах, включая Россию, и условия его выращивания продолжают активно изучаться [Domínguez-Perles R. et al. 2014; Koh J.C.O. et al. 2017; Титова Е.С. с соавт. 2017; Zeremski T. et al. 2021]. Значимость этой сельскохозяйственной культуры во многом определяется тем, что из семян рапса делают пищевое растительное рапсовое масло, кроме того, рапс и ряд продуктов, получаемых из него, находят применение и в кормовых целях.

Во второй и начале третьей декады XXI было предложено несколько биотехнологий для развития и оптимизации производства биодизеля из рапса и его производных, н-р, [Meng Y.L. et al. 2013; Zeng L. et al. 2017; Tian M. et al. 2022]. Так, Meng Y.L. et al. (2013) применили известный способ – реакцию переэтерификации рапсового масла метанолом, но для указанной цели разработали, по существу, новый модифицированный реактор с орошаемым слоем (MTBR), в котором применялся оригинальный гетерогенный щелочной катализатор на

основе композитного оксида Ca/Al. Этот твердый катализатор на основе композитного оксида Ca/Al был получен методом химического синтеза прокаливанием раствора алюмината натрия и эмульсии гидроксида кальция, по [Meng Y.L. et al. 2013].

Особенности строения и работы MTBR по сравнению с традиционным реактором схематично показаны на Рис. 2.3. Обычный противоточный реактор с орошаемым слоем (CTBR) был изготовлен из стеклянной трубки с внутренним диаметром 2,5 см. Катализатор помещали в реактор со струйным слоем между 4-сантиметровым слоем сетки из нержавеющей стали (внизу) для поддержки частиц катализатора и 5-сантиметровым слоем спиральных стеклянных трубок (вверху). Таким образом, достигалось эффективное распределение жидкого сырья перед контактом с катализатором (Рис. 2.3а.).

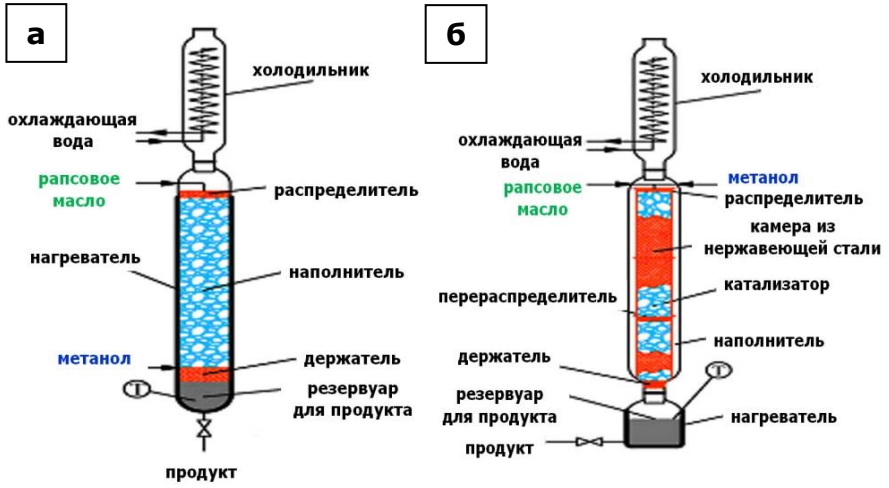



Рис 2.3. Схема строения обычного (а) и модифицированного (б) противоточных реакторов с орошаемым слоем и их работы по получению биодизеля из рапсового масла [Meng Y.L. et al. 2013]

В CTBR предусматривалась особая зона высотой 10 см под опорным слоем для сбора продуктов (биодизеля и глицерина). Метанол и рапсовое масло подавались в реактор двумя насосами постоянного потока и распределялись в слое катализатора противотоком.

CTBR оснащался ленточным электронагревателем для поддержания кипящего состояния метанола в уплотненном слое при атмосферном давлении (1 атм). Во время работы метанол полностью испарялся, и его пары проходили через слой катализатора. Одновременно жидкое сырье (масло) и сконденсированный метанол стекали

вниз под действием силы тяжести. Испаренный метанол представлял собой непрерывную фазу, а капли масла диспергировались в уплотненном слое катализатора. Реагенты контактировали друг с другом на поверхности частиц катализатора, где и происходила переэтерификация. Непрореагировавший метанол извлекали с помощью специального холодильника (Рис. 2.3а.). В работе применяли различную скорость потока рапсового масла (от 0,5 до 1 мл/мин). Полученный биодизель и глицерин собирали в резервуаре для продукта на дне реактора.

Модифицированный реактор (Рис. 2.3б.) имел некоторые структурные отличия. Во-первых, в нем был предусмотрен специальный кольцевой распределитель, и цилиндрическая камера из нержавеющей стали. Катализатор упаковывался в цилиндрическую камеру (высота = 36 см, внутренний диаметр = 2,0 см). Во-вторых, насадочный слой разделяли на три секции одинаковой высоты с помощью проволоки из нержавеющей стали (толщина 3 см × 2 слоя), используемой в качестве перераспределителя. В-третьих, реактор закрывали теплоизоляционными материалами для уменьшения потерь тепла.

Как следствие, работа с MTBR отличалась от CTBR. Сначала в реактор предварительно добавляли 30-60 г метанола, затем предварительно нагревали слой катализатора до кипения и поддерживали кипячение метанола в стационарном режиме, что приводило к смачиванию упакованных катализаторов конденсированным метанолом. Рапсовое масло и метанол подавали в реактор с помощью насосов для ВЭЖХ с молярным расходом 1:3 (стехиометрическая пропорция) в условиях параллельного потока. Метанол полностью испарялся в секции нагрева на дне струйного слоя, и часть испарившегося газообразного метанола проходила по узкому каналу, а другая часть разбивалась газораспределителем на пузырьки и попадала непосредственно в слой катализаторов. В условиях стабильного процесса сконденсированный метанол и свежее сырье (т.е. масло и метанол) представляли собой непрерывную фазу, а поднимающийся газообразный метанол – дисперсную фазу. Продукты реакции собирали в специальный приемник, где отделяли и анализировали верхний эфирный слой продукта.

MTBR показал хорошие результаты с выходом биодизеля >94%. При этом процесс на базе нового реактора упростил разделение продукции [Meng Y.L. et al. 2013]. Работы по созданию новых катализаторов для конверсии рапсового масла в биодизель продолжаются и в настоящее время, н-р, [Bharti M.K. et al. 2021].

Известно, что микробные липазы находят применение в различных биотехнологиях для обеспечения гидролиза молекул сложных

эфиров. В поисках снижения стоимости биодизеля, производимого из рапсововго сырья, были предложены технологии, предусматривающие использование различных липаз, н-р, [Zeng L. et al. 2017; Tian M. et al. 2022]. Так, оказалось, что жидкие формы липазы *Candida rugosa* и липазы *Rhizopus oryzae* способны функционировать как эффективные катализаторы с выходом биодизельного топлива 92,63% за 30 часов и 94,36% за 9 часов соответственно [Zeng L. et al. 2017]. При этом, синергетический эффект от двух этих липаз позволил достигнуть выхода биодизельного топлива до 98% за 6 часов в оптимизированных условиях.

Было показано также, что методы биоинженерии, включающие технологии модификации липаз за счет гликозилирования, позволяют улучшать каталитическую активность ферментов, а также их термостабильность и стабильность в органических растворителях, н-р, [Yu I.K.M. et al. 2017]. Кроме того, использовалось создание мутантов микроорганизмов с высокой каталитической активностью липаз [Tian M. et al. 2021, 2022]. Как результат полученный мутант N267 сохранял 64% активности после инкубации в 50% метаноле в течение 8 ч, что на 48% больше, чем у дикого типа (WT). Каталитическая активность мутантов N267 и N167 была в 30 и 71 раз выше, чем у WT. В итоге N267 обеспечил переработку рапсового масла с 99% выходом биодизельного топлива.

Для производства биодизеля более десяти лет используется и соя, [Dizge N. et al. 2009; Aguirre A. et al. 2018; Bharti M.K. et al. 2021]. Соя (*Glycine*) – это род, представленный одно- и многолетними травянистыми культивируемыми бобовым и масличными растениями, среди которых значительное внимание привлекает вид, обозначаемый как соя культурная (*Glycine max*), н-р, [Aguirre A. et al. 2018; Chen L.R., Chen K.H. 2021]. Соевые бобы обладают исключительным питательным и функциональным пищевым профилем. Поскольку они содержат минимум крахмала, то их рассматривают как важную часть лечебной диеты, в том числе для больных диабетом и пациентов с другой патологией [Ligor M. et al. 2018; Messina M. et al. 2021; Chen L.R., Chen K.H. 2021]. Соевые бобы характеризуются высоким содержанием белка, конъюгатов углеводов, жирных кислот, соевого масла и аминокислот, а также содержат несколько биологически активных фитохимических веществ, для получения которых предложен ряд подходов и методов, н-р, [Chen L.R., Chen K.H. 2021]. Обобщенная схема получения соевых биопродуктов приведена на Рис. 2.4.

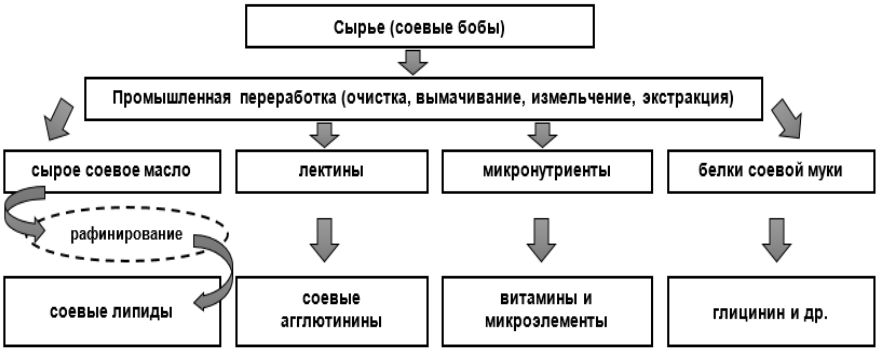



Рис. 2.4. Обобщенная схема получения компонентов соевых биопродуктов: липидов (свободные жирные кислоты, глицерин, фосфолипиды, богатые полиненасыщенными жирными кислотами), лектинов, микронутриентов и белков, по [Rehman A. et al. 2020; Chen L.R., Chen K.H. 2021; Jimenez-Rosado M. et al. 2022]

Предложено и несколько биотехнологий для получения биотоплива из соевых бобов, включая биодизель, н-р, [Dizge N. et al. 2009; Aguirre A. et al. 2018; Bharti M.K. et al. 2021; Wu Q. et al. 2021]. Эти технологии предусматривают использование термостабильных гидролитических ферментов (липаз, стерилглюкозидаз) с последующей переэтерификацией соевого масла метанолом, а также применение композитных катализаторов и термообработку (пиролиз).

Помимо традиционно культивируемых подсолнечника, рапса и сои для производства биодизеля более 10 лет применяются некоторые дикорастущие масличные растения, которые стали культивировать для этой цели. Так, развернуты исследования по оптимизации культивирования ятрофы (*Jatropha*) – растения семейства молочайных. Оно ядовито и поэтому непригодно для употребления в пищу, но его семена содержат значительное количество растительного масла, что позволяет из него производить биотоплива (биодизель, биогаз), н-р, [Maghuly F., Laimer M. 2013; Jabłoński S.J. et al. 2017; Abobatta W.F. 2021; Khanam T. et al. 2021]. При этом отмечается, что ятрофа содержит ещё и многочисленные биологически активные вещества, которые можно использовать в качестве побочных продуктов – биопестицидов, ларвицидов, фунгицидов и нематоцидов.

Ятрофа легко адаптируется к различным почвам, включая так называемые мало- или низко-плодородные земли, размножается семенами или черенкованием, что считается более подходящим методом для получения высокоурожайных саженцев, н-р, [Abobatta W.F.

2021]. Вместе с тем, накопленный опыт свидетельствует и о ряде существенных проблем (включая, экономические), возникающих при культивировании ятрофы. В частности, на рубеже первой и второй декады XXI века соответствующие публикации появились в Индии [Kant P., Wu S. 2011].

Среди семейства масличных растений помимо ятрофы в качестве возможного сырья для биотоплив рассматривают клещевину обыкновенную (*Ricinus communis*) [Ruiz Olivares A. et al. 2013; Moncada J. et al. 2015; Титова Е.С. с соавт. 2017; Rathore D., Chaudhary I.J. 2019]. Это растение, подобно ятрофе, ядовито для человека и животных из-за содержания рицина и рицинина. В странах умеренного климата (Россия и другие) культивируется как однолетнее растение высотой до 2-3 м, которое используется для производства касторового масла, а также как декоративное садовое растение. Семена клещевины богаты растительным маслом (40-60%), что определяет их пригодность в качестве сырья для производства биодизеля и других продуктов [Ruiz Olivares A. et al. 2013; Ergun Z. 2021].

К перспективным для производства биодизеля дикорастущим масличным растениям относят представителей рода рыжик (*Camelina*), которые характеризуются рядом позитивных агротехнических свойств, а также высоким содержанием жиров, н-р, [Чекмарев П.А. с соавт. 2013; Bansal S., Durrett T.P. 2016; Brock J.R. et al. 2020; Man L.F. et al. 2021]. В частности, отмечалось, в качестве преимущества этих растений наличие в них длинноцепочечных жирных кислот (эйкозеновой и эруковой, суммарно до 17-24 %), обладающих высокой теплотой сгорания.

Имеются сведения и о подходах к использованию для производства биотоплива других масличных растений. Например, в некоторых публикациях для указанных целей предлагался использовать сафлор красильный (*Carthamus tinctorius*), однолетнее растение из семейства астровых [Sensoz S., Angin D. 2008; Tahir M.H. et al. 2020]. Для решения этих задач применялись разные технологии, в частности пиролиз. Более того, недавно появилось сообщение о создании нового перерабатывающего завода, использующего в качестве сырья сафлор. При использовании биотехнологий для переработки сафлора удалось существенно снизить негативный эффект пиролиза на окружающую среду [Hosseinzadeh-Bandbafha H. et al. 2022]. По оценкам этих авторов взвешенное воздействие завода по переработке сафлора на окружающую среду снизилось на 64% за счет производства биопродуктов, в

основном биодизеля и биогаза, которые заменили их аналоги на основе ископаемого топлива, то есть дизельное топливо и природный газ.

Ещё одним популярным видом биотоплива, которое получают из растительного сырья, считается биогаз [Gupta R. et al. 2013; Wei S. 2016; Bałys M. et al. 2021]. Обычно этот продукт состоит из метана (40-70%), диоксида углерода (22-55%) и некоторых других сопутствующих соединений. При производстве биогаза комплекс биотехнологических процессов, обычно включает четыре фазы: гидролиз, кислотообразование, ацетогенез/ дегидрирование и метанообразование.

В целом, для получения биотоплива из культивируемых растений применяют различные биотехнологии, которые представляют собой термохимические и ферментно-опосредованные процессы, где ключевые роли отводятся бактериальным и дрожжевым ферментам, н-р, [Sukharnikov L.O. et al. 2011; Титова Е.С. с соавт. 2017; Srivastava N. et al. 2019; Barbosa F.C. et al. 2020]. Обобщенная схема организации производства различных видов биотоплива из растительного сырья представлена на Рис. 2.5.

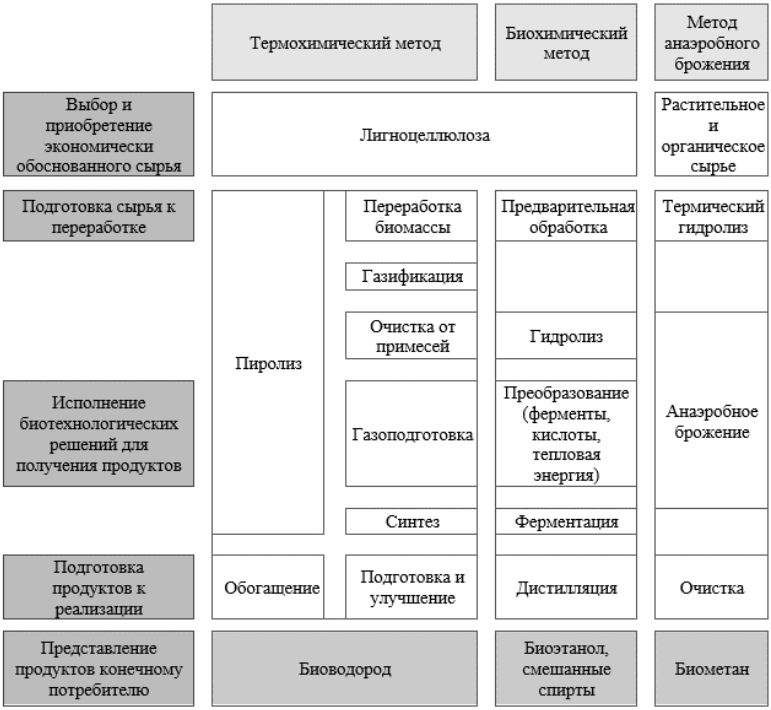



Рис. 2.5. Обобщенная схема организации производства различных видов биотоплива из растительного сырья [Титова Е.С. с соавт. 2017]

## 2.2. Дикорастущие растения как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива

На протяжении многих столетий человек в своей деятельности активно использовал лесные ресурсы. Однако использование указанных ресурсов происходило нерационально, что к XXI веку привело к значительным потерям лесов на планете Земля, н-р, [Mayaux P. et al. 2005; Crenna E. et al. 2018; Betts M.G. et al. 2021]. Более того, считается, что рациональное использование природных ресурсов является одним из важнейших условий не просто обеспечения качества жизни человека, но и устойчивого развития современного общества, его социально-экономического благополучия – роль лесов трудно переоценить. Фактически, рациональное и эффективное использование лесных и других природных ресурсов, обеспечивают и экономический рост, и сохранение экосистем, и поддержание климатического баланса. С другой стороны, утрата и деградация лесов представляют собой большие угрозы и мировой экономике, и экологии, включая сохранение биоразнообразия во всем мире.

С учетом растущего мирового спроса на древесину и продукты её переработки ведутся разработки различных стратегий и подходов для предотвращения дальнейшего ущерба оставшимся естественным лесам и восстановления утраченных [Crenna E. et al. 2018; Xie S.H. et al. 2021; Betts M.G. et al. 2021]. Страны-лидеры и динамика объема производства топливных пеллет представлена на Рис. 2.6.

Рис. 2.6. Страны-лидеры по производству древесных топливных пеллет, 2012, 2021 гг., тыс. тонн, составлено авторами по [FAO]

Яркой иллюстрацией организации системы природопользования в лесном секторе экономики может стать опыт лесопользования в Британской Колумбии – крупнейшего лесного сектора Канады [Nie Y., Bi X.T. 2018; Wang H. et al. 2021]. Во исполнение принятой стратегии по развитию биоэнергетики ведутся работы по замещению ископаемых видов возобновляемыми: осуществляется производство древесных топливных гранул, развиваются биогазовые системы и коммунальные биотепловые установки. В качестве сырья при этом используются остатки лесозаготовок (ветви, кора, верхушки деревьев), которые обладают существенным преимуществом по отношению к иным, возможным к использованию ресурсам: присутствуют в регионе в достаточном количестве ввиду развитого в регионе деревообрабатывающего производства; формируют дополнительную ценность, хотя по существу являются отходами; не требуют дополнительных затрат на производство, не занимают отдельных площадей и не используются в пищу – то есть не входят в круг интересов по решению проблем продовольственной безопасности, а биотопливное производство в целом дополнительно решает задачу сокращения выбросов парниковых газов.

Межу тем недавние исследования обращают внимание на необходимость рационального использования лесных ресурсов: восстановления и сохранения ввиду объективных потребностей в сохранении климатического баланса [Xie S.H. et al. 2021].

По мнению Betts M.G. et al. (2021) эффективной стратегией может быть расширение площади насаждений деревьев, предотвращение вырубки природных лесных угодий и реализация жесткой политики сохранения естественных лесов. Авторами предлагаются «гибридные» подходы, которые предусматривают сочетанное применение нескольких видов управления лесным хозяйством (заповедное, экологическое/ экстенсивное управление и интенсивное насаждение). Как следствие, в результате накаливаемого опыта будет создана политика устойчивого лесопользования, учитывающая риски локального и глобального вымирания лесных массивов. На основе собранных материалов была предложена управленческая структура, которая дает возможность лесоустроителям во всем мире напрямую оценивать оптимальное соотношение между сохранением и производством древесины, что позволит уравновешивать эти (и другие) конкурирующие цели [Betts M.G. et al. 2021].

Между тем производство топливных пеллет, гранул и иных видов биотоплива первого поколения, полученных из дерева вносит су-

щественный вклад в развитие биоэкономики, что можно подтвердить возрастающей динамикой мировых объемов производства и международной торговли, которая представлена на Рис. 2.7.

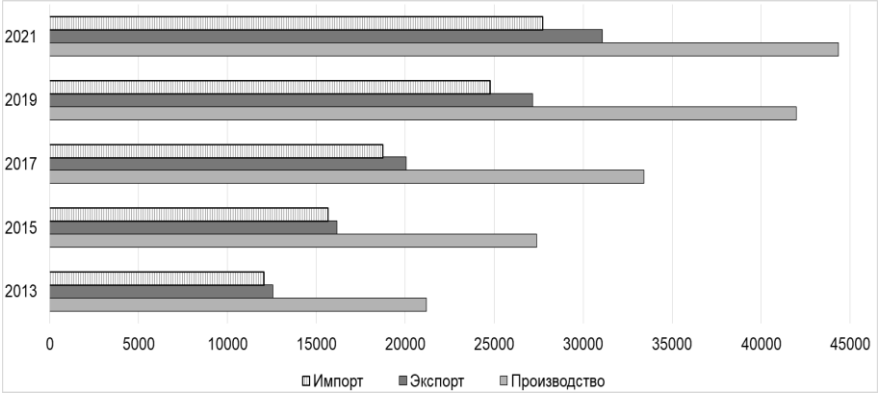



Рис. 2.7. Динамика международной торговли и производства топливных пеллет в мире, 2012-2021 гг., тыс. тонн, составлено авторами по [FAO]

В XXI веке сформировалось отдельное направление, связанное с изучением свойств пеллет, как особого вида биотоплива, вырабатываемого из древесины, и организации их промышленного производства, н-р, [Lestander T.A. et al. 2009; Eriksson K. et al. 2017; Pokhrel G. et al. 2021]. В частности, в условиях промышленного предприятия по производству биотопливных пеллет изучалось влияние определенных характеристик сырья на показатели конечного продукта [Lestander T.A. et al. 2009]. С этой целью анализировалось содержание влаги и другие свойства сырья, которое представляло собой смеси опилок ели европейской и сосны обыкновенной. Результаты показали, что выбранные показатели можно использовать в качестве инструмента для мониторинга и контроля процесса гранулирования, что позволяет полнее характеризовать получаемый продукт и его соответствие производственным спецификациям.

Было также обнаружено, что производство пеллет способно оказывать негативное воздействие на окружающее среду, и, соответственно, требуется принимать меры предосторожности для защиты рабочих от опасного воздействия древесной пыли в помещениях, н-р, [Hagstrom K. et al. 2008; Eriksson K. et al. 2017; Quinteiro P. et al. 2020]. В итоге появилось мнение, что измерения воздействия древесной пыли следует проводить на регулярной основе на предприятиях по производству древесных гранул.

Представляется важным отметить, что недавно исследователями были получены данные о физических и механических свойствах пеллет, изготовленных с использованием двух различных видов древесного сырья (древесной муки и древесных гранул) и на основе древесины из четырех пород дерева (белый кедр, белая сосна, пихта и красный клен) [Pokhrel G. et al. 2021]. При этом оказалось, что распределение древесных частиц в полимерной матрице из полипропилена было одинаковым как для древесной муки, так и для измельченных древесных гранул.

К производству топливных пеллет проявляется значительный интерес и в РФ, н-р, [Titova E.S. 2019]. Так, уже несколько десятилетий в тех или иных модификациях пеллеты производят из отходов деревообрабатывающей промышленности. Эта продукция пользуется спросом и на мировом рынке. Ежегодно в России производится 2,6-2,8 млн тонн топливных пеллет [Рослесинфорг 2023]. В 2021 году из РФ было экспортировано около 2,4 млн тонн пеллет (в основном в Европу). Наибольшее количество пеллет приобретали Дания (958 тыс. тонн) и Бельгия (381 тыс. тонн), совокупный объем экспорта достигал 10% рынка Европейского союза. Также топливные пеллеты активно приобретали страны Балтии, Скандинавии и Южная Корея [Рослесинфорг 2023]. Однако в настоящее время в открытых источниках приводятся сообщения о приостановке производства и даже закрытия некоторых заводов по производству топливных пеллет ввиду отсутствия сбыта из-за санкционных ограничений [Рослесинфорг 2023]. Сведения о производстве топливных пеллет в РФ в сопоставлении с объемом экспорта представлены на Рис. 2.8.

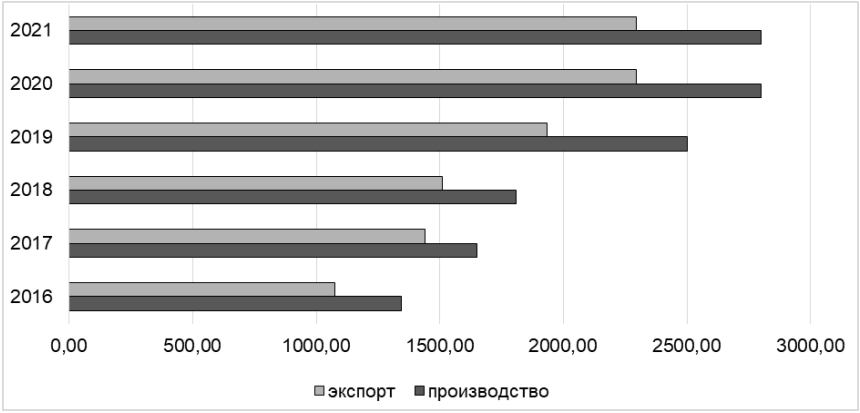



Рис. 2.8. Динамика производства и экспорта топливных пеллет в России, 2016-2021 гг., тыс. тонн, составлено авторами по [FAO]

В России развито производство не только топливных пеллет, но и брикетов, гранул, непосредственно дров и других видов топлива. В контексте исследования развития биэкономики интересно отметить вопросы классификации и видов твердого биотоплива. Некоторые зарубежные эксперты и исследователи (например, [IEA]) в целях статистического учета и при формировании аналитических документов по биоэкономике относят дрова к твёрдым видам биотоплива, при этом биотоплива, произведенные с использованием биотехнологий определяются как «современные» («modern biofuels»). Другие занимают противоположную позицию, применяя термин «биотопливо» в отношении топлива, полученного из биомассы исключительно с применением биотехнологий. Данное обстоятельство говорит о необходимости формирования унифицированной номенклатуры биотоплив с учетом имеющейся классификации поколений биотоплива, а формирование системы специализированного статистического учета, заслуживает отдельного внимания. Общая структура источников энергии, основанных на биомассе, в мире представлена на Рис. 2.9.

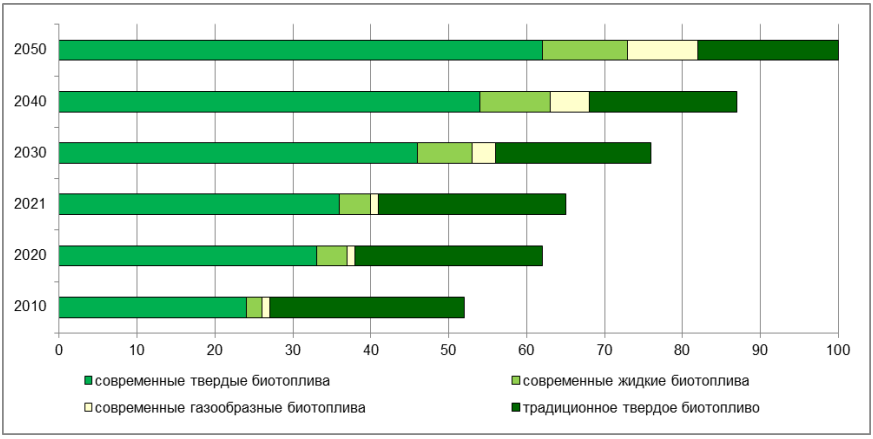



Рис. 2.9. Динамика структуры источников энергоснабжения в мире, основанных на биомассе, 2010-2021, прогноз до 2050 г., ЭДж, по [IEA]

Развитие производства биотоплива в России рассмотрено в отдельных работах авторов монографии [Бондарчук Н.В., Титова Е.С. 2017; Titova E.S., Ratner S.V. 2019; Titova E.S. 2019], также широко освещено в работах отечественных исследователей, включая возможности использования в качестве способа переработки пиролиза, н-р, [Зайченко В.М. с соавт. 2021, 2022]. Однако важно подчеркнуть широкие возможности развития производства биотоплива в регионах России, н-р, из отходов лесозаготовок и деревообработки с учетом

широкой географии и объемов производства лесоматериалов (Рис. 2.10.). Традиционно производство топливных брикетов и пеллет сопровождает первичную переработку древесины или производство мебели. Между тем существующие инновационные подходы позволяют также производить пеллеты из отходов агропромышленного производства: шелухи подсолнечника, гречихи, риса, льна и др.

Рис. 2.10. Производство необработанных лесоматериалов*, 2021 гг., тыс. плотных м$^3$, составлено авторами по [Росстат]

* данные по Орловской, Оренбургской, Магаданской областям, г. Санкт-Петербургу, Кабардино-Балкарской Республике не публикуются в соответствии с Федеральным законом от 29.11.2007 г. № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации», по отдельным регионам данные отсутствуют (не закрашены)

Среди регионов России, активно участвующих в развитии производства твердого биотоплива (пеллет, брикетов, древесно-угольное топливо и пр.) можно отметить Республики Коми и Карелия, Иркутскую, Вологодскую, Кировскую, Ленинградскую, Владимирскую, Томскую области, Красноярский край и др., лидером считается Архангельская область (https://productcenter.ru/; https://lpk-sibiri.ru/). В настоящее время в России функционирует около 60 предприятий по производству твердого биотоплива, а лидерами являются группа компаний «УЛК» (http://ulkust.ru/), Segezha Group (https://segezha-group.com/), «Устьянский лесопромышленный комбинат», «Лесозавод 25» (ГК «Титан», https://www.sawmill25.ru/), «ДоК Енисей» (https://dok-enisey.ru/), «Лесресурс – Русфорест» (https://www.lesresurs.com/) и др. [Рослесинфорг 2023].

Различные породы древесины, являющиеся источниками лигноцеллюлозной биомассы, во многих странах рассматриваются как

непосредственный возобновляемый ресурс для производства не только твердых видов биотоплива, но и биоэтанола, биогаза н-р, [Luque L. et al. 2014; Huang D. et al. 2017; Vasić K. et al. 2021; Wijeyekoon S.L.J., Vaidya A.A. 2021; Chu J. et al. 2022]. С этими целями в общем виде применяют подходы и биотехнологии второго поколения, описанные выше (раздел 1.1), но с определенными особенностями.

Так, Luque L. et al. (2014) предложили оригинальный подход биопереработки для преобразования лигноцеллюлозной биомассы из сосновой древесины. Было выбрано сочетание технологий термохимической и биохимической конверсии. В результате быстрый пиролиз лигноцеллюлозной биомассы с фракционной конденсацией продуктов использовали для получения «пиролизного масла», богатого ангидросахарами (левоглюкозаном). После гидролиза этих безводных сахаров была получена глюкоза, которую после детоксикации успешно ферментировали с получением биоэтанола с достаточно высоким выходом этанола (до 41,3% от теоретического выхода в пересчете на целлюлозную фракцию). Важной особенностью предложенного подхода, по мнению разработчиков, стало получение ценных побочных продуктов, таких как биоуголь, монофенолы и пиролитический лигнин [Luque L. et al. 2014].

Представляется целесообразным отметить и недавно предложенный двухэтапный метод предварительной обработки древесины тополя (*Populus L.*) уксусной кислотой и сульфитом натрия, что улучшило гидролизуемость сырья и позволило получить почти 80% ферментируемых сахаров [Chu J. et al. 2022]. По данным авторов, предложенный метод уменьшил количество лигнина в биомассе, и это сделало его применимым для биопереработки при низких затратах. Кроме того, для проведения ферментативного гидролиза начали использовать ряд новых эффективных ферментов, чтобы сделать процессы более экономичными, н-р, [Vasić K. et al. 2021]. В течение XXI века появлялось много исследований, которые были ориентированы на использование для производства биотоплива из различных деревьев в связи с возникающими экологическими вопросами, н-р, [Galbe M., Zacchi G. 2002; Robak K., Balcerek M. 2018; Vasić K. et al. 2021]. Материалы подобных работ будут рассмотрены в главе 4.

В качестве потенциального сырья для производства биотоплива изучаются и некоторые травянистые растения (травы), что находит отражение в тысячах публикаций, н-р, [Mathur S. et al. 2017; Yang J., Udvardi M. 2018; Sun S.C. et al. 2021]. Травы подразделяют на однолетние, двулетние и многолетние, их относят к особому семейству

цветковых растений, в котором насчитывают более 700 родов и около 10 500 видов [Raven J., Thomas H. 2010]. При этом особое внимание уделяется видам с самой высокой урожайностью биомассы: сорго двухцветное (*Sorghum bicolor*), гибриду мискантуса (*Miscanthus x giganteus*), различным сортам сахарного тростника (*Saccharum spp.*), а также растениям рода пенннисетум (*Pennisetum*), н-р, [Lee W.C., Kuan W.C. 2015; Mullet J.E. 2017]. Для этих видов трав характерно образование больших стеблей и длинных вегетационных периодов [Somerville C. et al. 2010; Mullet J. et al. 2014].

Так, при изучении представителей рода *Miscanthus* было показано, что они могут рассматриваться как перспективное сырье для производства биотоплива из-за многообещающей урожайности [Lee W.C., Kuan W.C. 2015; Chundawat S.P.S. et al. 2020]. Среднее содержание целлюлозы оценивалось в высушенной биомассе *Miscanthus floridulus, Miscanthus sinensis, Miscanthus sacchariflorus* и *Miscanthus* × *giganteus* (M × G) величинами 37,2, 37,6, 38,9 и 41,1% мас./ массы, соответственно. Для биоконверсии такой биомассы предлагались специальные модифицированные биотехнологии, предусматривающие предобработку сырья и ферментативное осахаривание с последующим получением биоэтанола. В результате оказалось, что выход биоэтанола мог достигать 0,13-0,15 г/г сырой биомассы при теоретическом определении выхода этанола в 0,211-0,233 г/г сырой биомассы. Было указано также, что при организации производства целесообразно предусматривать и получения побочных продуктов с добавленной стоимостью, благодаря которым можно снизить общую стоимость производства биоэтанола.

Отдельные виды трав, относящиеся к роду, называемому *Dactylis*, (в частности, садовые травы «cocksfoot grasses», н-р, *Dactylis glomerata L.*) характеризуются высоким выходом биомассы с богатым содержанием полисахаридов и рассматриваются в некоторых работах как потенциальное сырье для производства биоэтанола, н-р, [Njoku S.I. et al. 2013; Sun S.C. et al. 2021]. С указанной целью был предложен ряд биотехнологических модификаций, в частности, ультразвуковая и гидротермическая предварительная обработка с последующей последовательной щелочной экстракцией включались в интегрированный процесс биоочистки, что улучшало последующий ферментативный гидролиз. В результате использования такой комплексной обработки авторам удавалось достигать максимальной степени осахаривания (95,1%) [Sun S.C. et al. 2021].

Наконец, интересно отметить, что недавно появилось сообщение об изучении получения биогаза и улучшения качества сжигания трех видов многолетних дикорастущих растений, таких как пижма обыкновенная, василек и полынь в сравнении с выходом энергии, полученным при анаэробном сбраживании этих биомасс [Von Cossel M. et al. 2021]. Оказалось, что исследованные дикорастущие растения (*Tanacetum vulgare L., Centaurea nigra L., Artemisia vulgaris L*.) обладали более высокой теплотой сгорания, чем *Miscanthus* × *giganteus* (16,0-17,0 МДж $кг^{-1}$). При этом сжигание давало в 1,5-2,8 раза больший выход энергии по сравнению с анаэробным сбраживанием. Таким образом, авторы пришли к заключению, что следует уделить особое внимание выбору дикорастущих растений, отвечающих требованиям для их использования в качестве биотоплива. Обобщенные данные о составе некоторых масличных растений, используемых в качестве сырья для производства биотоплива, представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Показатели содержания масла некоторых растений, используемых в качестве сырья для производства биотоплива

| **Наименование культуры** | **Содержание масла в семенах, %** |
|---|---|
| Подсолнечник (*Helianthus annuus*) | 25-57 |
| Кукуруза (*Zea mays*) | 18-50 |
| Пальма (*Elaeis guineensis*) | 30-60 |
| Рапс (*Brassica napus*) | 33-46 |
| Рисовая шелуха (*Oryza sativa*) | 15-23 |
| Соя (*Glycine max*) | 18-20 |
| Сафлор (*Carthamus tinctorius*) | 35-60 |
| Клещевина (*Ricinus communis*) | 45-53 |
| Ятрофа (*Jatropha curcas*) | 20-60 |
| Каранджа (*Pongamia pinnata*) | 35-53 |
| Мезуя железная (*Mesua ferrea*) | 70-75 |
| Рыжик посевной (*Camelina sativa*) | 28-33 |

Источник: составлено авторами по [Mitra S. et al. 2021; Keneni Y.G., Marchetti J.M. 2017; Титова Е.С. с соавт. 2017]

В целом, из приведенных сведений следует, что биомассы многих и культивируемых, и дикорастущих растений активно используются в качестве сырья для производства биотоплива. Данный вывод можно подкрепить сведениями о возрастающих объёмах производства биотоплива и открывающимися перспективами развития такого производства (Рис. 2.11.).

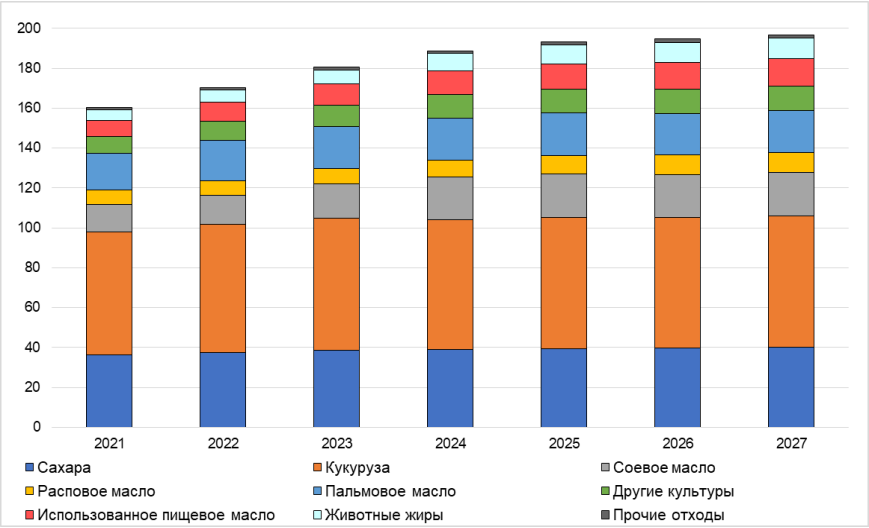



Рис. 2.11. Производство биотоплива по видам сырья*, с учетом прогноза, 2021-2027 гг, млрд литров, по [IEA]

* Под «другими культурами» понимают пшеницу, рис, маниоку, рыжик посевной и древесину; под «прочими отходами» понимают твердые бытовые, древесные отходы, талловое масло и сточные воды завода по производству пальмового масла (Palm Oil Mill Effluent, POME)

Работы над совершенствованием технологий производства биотоплива активно продолжаются. При этом как важный сырьевой ресурс для биотопливной экономики рассматриваются водоросли. Некоторые материалы по указанной проблематике приводятся ниже в разделе 2.3.

## 2.3. Водоросли как сырье в разработках биотехнологий для получения биотоплива

К водорослям традиционно относят многочисленные группы про- и эукариотических организмов, которые живут в водных средах, обладают способностями к фотосинтезу и, соответственно их эукариотические виды характеризуются как растения. Длительное время к так называемым сине-зелеными водорослям (blue-green algae) причисляли различные прокариоты, которые в настоящее время обозначают как цианобактерии (cyanobacteria), чтобы отличать их от собственно водорослей – эукариотических организмов. Эволюционные взаимоотношения между цианобактериями и одноклеточными эукариотическими водорослями (microalgae) изучаются уже несколько десятилетий, нр, [Moreira D., Philippe H. 2001; Macedo M.F. et al. 2009; Soo R.M. et al. 2019]. Соответственно, создание обобщающей классификации водо-

рослей до сих пор сталкивается со значительными трудностями, связанными, в частности, с появлением новых знаний и подходов к их изучению [Bothe H. et al. 2010; Duanmu D. et al. 2017; Hüner N.P.A. et al. 2022]. С учетом этого, ниже материалы об использовании водорослей как сырья при производстве биотоплива буду рассмотрены отдельно и для цианобактерий, и для собственно эукариотических водорослей.

Цианобактерии характеризуют как гетерогенную группу разнообразных фотосинтетических бактерий, часть которых являются азотфиксирующими. В настоящее время с появлением нового поколения технологий секвенирования (см. гл. 5) ведутся разработки классификации цианобактерий на основе сравнительного изучения их геномов, н-р, [Dextro R.B. et al. 2021]. Поскольку при описаниях цианобактерий обычно используются названия, данные этим организмам в соответствии с ботанической номенклатурой, было предложено провести согласование с материалами, имеющимися в БД Genome Taxonomy Database (https://gtdb.ecogenomic.org/, GTDB). Предлагаемый подход представляется весьма важным с учетом того, что среди цианобактерий имеются не только экологически чистые виды, н-р, [Farrokh P. et al. 2019], но и токсичные, которые могут образовывать биомассы, способные создавать опасности для окружающей среды и жизни людей, н-р, [Sarkar A. et al. 2021].

Активное изучение цианобактерий, как сырья для получения биотоплива, началось фактически в начале XXI века, что нашло отражение в соответствующих обзорах, н-р, [Angermayr S.A. et al. 2009; Savakis P., Hellingwerf K.J. 2015; Liu X. et al. 2022]. В целом же за прошедший период было опубликовано уже более 5 тыс. работ с ключевыми словами «cyanobacteria + biofuel», которые аннотированы в БД ScienceDirect.

Цианобактерии начали использоваться в производстве биотоплива с использованием биотехнологий первого и второго поколений, включающих ферментацию содержащихся в этом сырье углеводов в этанол и/или обеспечивающих производство биодизеля из липидов [Angermayr S.A. et al. 2009; Azevedo R. et al. 2019]. Как отмечалось выше, биотехнологии второго поколения (2G) предназначены для биоконверсии лигноцеллюлозных биомасс и складываются из нескольких этапов: предварительной обработки, гидролиза, ферментации и дистилляции. При этом этанол, полученный с помощью 2G, по имеющимся данным, характеризуется лучшим энергетическим балансом, чем этанол 1G, и оценивается как более «дружественный» для окружающей среды [Stephen J.D. et al. 2012; Rooni V. et al. 2017; Azevedo

R. et al. 2019]. Тем не менее, по оценкам цитированных авторов такое производство этанола остается экономически затратным в основном из-за высокой стоимости стадий предварительной обработки и ферментативного гидролиза.

С учетом этого были разработаны и стали применяться в промышленных целях технологии получения биотоплива третьего и четвертого поколений, н-р, [Farrokh P. et al. 2019; Lakatos G.E. et al. 2019; Arias D.M. et al. 2021; Ayub H.M.U. et al. 2022]. В них в качестве сырья использовались цианобактерии и микроводоросли. При этом наряду с уже традиционными биоэтанолом, биогазом и биодизелем технологии разных поколений позволили получать биоводород, биобутанол и ряд других полезных продуктов [Khetkorn W. et al. 2017; Li P. et al. 2022]. Более того, производство, организованное для получения биотоплива третьего и четвертого поколений, по мнению многих авторов, способно оказать существенный положительный эффект на улучшение состояния внешней среды. В связи с этим материалы о производстве биотоплива третьего и четвертого поколений подробнее будут рассмотрены в главе 4.

Среди собственно водорослей выделяют группы одноклеточных, колониальных и многоклеточных организмов, обитающих, как правило, в водной среде. По оценкам отдельных авторов к водорослям можно отнести до 72 500 разных штаммов, из которых относительно изучено пока только около половины [Guiry M.D. 2012; Lutzu G.A. et al. 2021; Kartik A. et al. 2021].

Разнообразные водоросли в изобилии присутствуют во многих экосистемах, некоторые из них можно достаточно легко извлекать, культивировать и использовать для производства биотоплива и получения ряда ценных биополимеров, н-р, [Wu Y. et al. 2012; Sydney E.B. et al. 2019; Kartik A. et al. 2021].

Среди активно изучаемых водорослей – род морских одноклеточных организмов, называемый *Nannochloropsis*, представители которого отличаются высокой эффективностью фотосинтеза и способностью эффективно преобразовывать углекислый газ в запасные липиды, главным образом в форме триацилглицеролов и в ω-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты [Ma X.N. et al. 2016; Kartik A. et al. 2021]. Известно, что представителей *Nannochloropsis* можно культивировать в течение длительного периода времени, и скорость роста этих водорослей увеличивается при значениях pH выше 8,0. Клетки *Nannochloropsis* характеризуются высоким содержанием липидов, у получаемых биомасс общее содержание липидов может

достигать от 37% до 60% сухого веса. При этом интенсивность света, температура и стрессовые изменения окружающей среды оказывают влияние на процентное содержание жирных кислот в водорослях [Ma X.N. et al. 2016; Ishika T. et al. 2021]. Высокое содержание липидов позволяет считать представителей *Nannochloropsis* перспективным сырьем для производства биодизеля и ряда побочных продуктов, обладающих добавленной стоимостью [Ma X.N. et al. 2016; Vinoth Arul Raj J. et al. 2021; Kartik A. et al. 2021]. В частности, недавно Vinoth Arul Raj J. et al. (2021) применили твердый нанокатализатор на основе оксида кальция для производства биодизеля из *Nannochloropsis salina*. Было обнаружено, что максимальная конверсия составляет 86,1% при использовании синтезированного нанокатализатора CaO и оптимальных условиях процесса (соотношение масла к метанолу 1:6, температура реакции: 60 °C, время реакции 55 мин).

Разрабатываются и другие подходы к использованию представителей *Nannochloropsis* и других одноклеточных водорослей (microalgae) в качестве биотоплива. Так, в середине второй декады XXI века рассматривались технологии получения биогаза из *Nannochloropsis salina* [Gerber M., Schneider N. 2015], а недавно было предложено с помощью пиролиза в «мягких» условиях (окислительная торрефикация) получать из *Nannochloropsis Oceanica* твердое биотопливо [Zhang C. et al. 2021]. Наконец в 2022 г. появилось сообщение о производстве биоэтанола из обезжиренной биомассы микроводорослей *Nannochloropsis oculata* [Fetyan N.A.H. et al. 2022].

Представляется важным отметить то, что во второй декаде XXI века были предложены схемы и специальные биореакторы для промышленного производства биоводорода на основе культивируемых одноклеточных водорослей.

Следует отметить, что уже более трех десятилетий активно изучается *Botryococcus braunii* – зеленая колониальная микроводоросль, которую считают весьма перспективным сырьем для производства многих продуктов биотехнологии, включая биотопливо, н-р, [Casadevall E. et al. 1985; Banerjee A. et al. 2002; Cheng P. et al. 2019].

Было показано, что клетки этой водоросли образуют колонии, удерживаемые вместе липидной матрицей биопленки. В *Botryococcus braunii* различными методами, а также липидомными технологиями (см. гл. 7) обнаружено высокое содержание ненасыщенных жирных кислот и других органических соединений, которые важны для биоэкономики [Hidalgo P. et al. 2015; Rezanka T. et al. 2018; Kartik A. et al. 2021]. Известно о существовании целого ряда штаммов (более десят-

ка), существенно различающихся по химическому составу, особенностям культивирования и объемам получаемой биомассы, н-р, [Gouveia J.D. et al. 2017; Rezanka T. et al. 2018; Mariam I. et al. 2021].

Вместе с тем, организация промышленного производства с коммерциализацией продуктов, получаемых из *Botryococcus braunii* и других зеленых микроводорослей, в настоящее время еще затруднена из-за высокой стоимости и сравнительно низкой производительности [Sirohi R. et al. 2021]. Цитированные выше авторы с тем, чтобы снизить стоимость производства, предлагают использовать достижения и технологии новых научных дисциплин – различных «омик» (см. часть II), для улучшения промышленно-необходимых свойств штаммов микроводорослей с целями повышения их продуктивности и достижения экономической целесообразности производства соответствующих продуктов. В частности, с учетом результатов секвенирования геномов ряда штаммов микроводорослей *(Botryococcus braunii*, *Chlorella*, *Chlamydomonas reinhardtii* и др.) методами метаболической и других видов биоинженерии начали формироваться подходы, которые позволяют надеяться на увеличение эффективности производства биотоплива, а также получение побочных продуктов с добавленной стоимостью [Khetkorn W. et al. 2017; Chabi N. et al. 2020; Sirohi R. et al. 2021; Li P. et al. 2022]. Некоторые из этих подходов будут рассмотрены в главе 7.

Известно, что многоклеточные водоросли представляют собой большую и разнообразную группу автотрофных организмов, обитающих в различных средах. Эти организмы важны для биоэкономики в качестве устойчивого возобновляемого ресурса, который может стать хорошей альтернативой другим источникам из-за их способности к высокому производству биомассы, богатой ценными метаболитами [Terauchi M. et al. 2017; Salami R. et al. 2021]. Отмечается, что они могут быть использованы в качестве сырья для производства биотоплива, а также для получения полисахаридов, липидов, пигментов, белков и других соединений, находящих применение в фармации. Кроме того, из отдельных видов многоклеточных водорослей готовят пищевые продукты.

В качестве примера отметим вид бурых водорослей из рода ундарий – Ундарию перистую (*Undaria pinnatifida*), многие свойства которой (включая секвенирование генома) уже изучены [Terauchi M. et al. 2017; Kartik A. et al. 2021]. Эта водоросль характеризуется высокой продуктивностью и быстрым ростом, содержит большое количество белка – (12,5%) и углеводов (до 56%). Из биомассы Ундарии перистой удавалось получить в большом количестве моносахариды, включая

рамнозу, ксилозу, фукозу, альгинат, маннит и ламинарин, тогда как глюкоза присутствовала ограниченном количестве [Zhang R. et al. 2020]. Имеются данные, что такие водоросли можно использовать в фармацевтике для разработки лекарств, н-р, [Vishchuk O.S. et al. 2011]. Ундария перистая является морской водорослью, называется также морской горчицей [Cho Y. et al. 2013].

Морские водоросли *Undaria pinnatifida* были ферментированы для получения биоэтанола с использованием акклиматизированных дрожжей с высоким содержанием соли [Cho Y. et al. 2013]. Предварительную обработку *U. pinnatifida* оптимизировали с помощью термического кислотного гидролиза для получения высокого выхода моносахаридов. Оптимальные условия предварительной обработки 75 мМ $H_2SO_4$ и 13% (вес/ объем) взвеси при 121 °C в течение 60 минут были определены с использованием методологии поверхности отклика. Было получено максимальное содержание моносахаридов 28,65 г/л и вязкость 33,19 сП. Дрожжи, культивированные при различных концентрациях соли, собирали и инокулировали в предварительно обработанную суспензию морских водорослей после нейтрализации с использованием NaOH.

Таким образом, становится очевидным наличие широкого спектра видов биомассы, возможности переработки которой расширяются с развитием биотехнологий и уже сгруппированы в несколько поколений на примере биотоплива (Рис. 2.12.). Наблюдающийся на протяжении нескольких десятилетий прогресс промышленных биотехнологий, которые обеспечивают производство биотоплива из растительного сырья, делает этот сектор биоэкономики быстро развивающимся и весьма перспективным.

| | ИСПОЛЬЗУЕМОЕ СЫРЬЕ |
|---|---|
| П1 | Крахмалсодержащие сельскохозяйственные растения, масличные растения, пальмовое масло |
| П2 | Целлюлозосодержащие биомассы (в том числе отходы) |
| | Дикорастущие масличные растения |
| П3 | Микро- и макроводоросли |
| П4 | Целлюлозо- и крахмалсодержащие биомассы, получаемые на основе генно-модифицированных микроворослей и цианобактерии, а также некоторых растений |

Рис. 2.12. Поколения производства биотоплива, по [Titova E.S. 2019]

## Глава 3. Биоэкономика фармпрепаратов и биопродуктов для пищевой промышленности

Имеются убедительные основания для того, чтобы рассматривать современное промышленное производство многих жизненно необходимых биофармпрепаратов как один из активно развивающихся секторов биоэкономики. Очевидно, что эта деятельность основана на знаниях, полученных науками о жизни (НЖ), и на биотехнологиях, которые с помощью биоинженерии нашли промышленное применение.

Сам термин биофармпрепараты («biopharmaceuticals») относят к многочисленным соединениям, которые получают в биотехнологических процессах с использованием методов молекулярной биологии и новых постгеномных научных дисциплин. В настоящее время биофармпрепараты находят широкое применение практически во всех областях медицины и используются как в диагностике, так и в наиболее эффективных методах лечения широкого спектра заболеваний, в том числе инфекционных, онкологических и метаболических нарушений, н-р, [Rader R.A. 2008; Mitragotri S. et al. 2014; Kesik-Brodacka M. 2018].

Среди производимых биофармацевтических препаратов значительное место принадлежит весьма ценным рекомбинантным белкам, для получения которых применяются модифицированные методами биоинженерии микроорганизмы, растения, животные или особые образцы тканей, н-р, [Jozala A.F. et al. 2016; Sarsaiya S. et al. 2019; Custódio F.A.F. et al. 2021]. Перечень таких белковых продуктов достаточно широк, он включает различные вакцины, диагностические поли- и моноклональные антитела, терапевтические моноклональные антитела, белковые гормоны, многие ферменты, а также факторы роста, цитокины, и другие биологически активные вещества. Реализация производства и использование определенных вакцин, антител, белковых гормонов и ферментов часто настолько значимы, что указанные задачи выполняются на государственном или межгосударственном уровне [Logunov D.Y. et al 2021; Huddart J.E.A. et al. 2022; Pavli A., Maltezou H.C. 2022]. Решения соответствующих научных и технологических задач удавалось находить на основе, так называемых «больших данных», которые накапливаются в разнообразных БД, как следствие бурного развития «омик» и ряда других новых НЖ жизни (см. часть II).

Некоторые работы, относящиеся к созданию и производству различных фармпрепаратов и особенно биофармпрепаратов, будут рассмотрены в разделе 3.1.

Другим активно развивающимся направлением в современной биоэкономике (до некоторой степени связанным с производством биофампрепаратов) можно считать производство компонентов для продуктов питания, а также других материалов, используемых в пищевой промышленности, н-р, [Vodnar D.C. et al. 2021; Kim S. et al. 2022]. Отмечается, что растущим спросом пользуются пищевые добавки (натуральные ароматизаторы, пищевые красители) и другие важные составляющие, однако по некоторым литературным данным такой спрос на ряд продуктов биоэкономики пока не удается удовлетворить, н-р, [Zhou Y. et al. 2019; Vodnar D.C. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022]. Для решения задачи промышленного получения подобных соединений начинают активно привлекаться технологии ферментативной биотрансформации микроорганизмами различных предшественников и синтезов de novo [Paulino B.N. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022]. Более того, ряд авторов считает, что подобные продукты микробной инженерии могут признаваться «натуральными» и, таким образом, появляются перспективы удовлетворить потребности потребителей, н-р, [Vodnar D.C. et al. 2021]. Кроме того, в рамках данного направления ведутся исследования по созданию и производству кормовых добавок, в частности на основе микроводорослей [Yarnold J. et al. 2019; Ahmad A. et al. 2022]. Считается, что производство соответствующих биопродуктов открывает широкие возможности для улучшения здоровья животных, а также их устойчивости к болезням и повышению продуктивности. Материалы, касающиеся роли биоэкономики в производстве биопродуктов для пищевой промышленности и кормов, а также сведения о некоторых достижениях биотехнологии, применяемых в сельском хозяйстве – агробиотехнологиях, будут представлены в разделах 3.2., 3.3.

### 3.1. Биоэкономика фармпрепаратов

В биоэкономике фармпрепаратов ключевые роли принадлежат технологиям, позволяющим организовывать эффективное биопроизводство, н-р, [Zhang Y.P. et al. 2017; Sarsaiya S. et al. 2019; Reddy R. et al. 2021; Nunes V.V. et al. 2022]. При этом цитированные выше и другие авторы отмечали, что в ходе проводимых биотехнологических исследований были сформированы своеобразные промышленные платформы, в соответствии с организацией которых отобранные организ-

мы (живые микроорганизмы, клетки животных и растений, образцы тканей), а также ферменты или синтетические ферментные системы *in vitro* применялись в качестве особых биофабрик фармпрепаратов.

Отдельные материалы, касающиеся создания и использования в качестве фармпрепаратов различных вакцин, поли- и моноклональных антител, белковых гормонов и ферментов будут рассмотрены ниже.

***Вакцины***

Появление вакцин и начало массового вакцинирования жителей Европы обычно отсчитывают от первой вакцины, разработанной в 1796 году против оспы. После этого было создано множество разных вакцин для предупреждения тяжелых инфекционных заболеваний, что обеспечило спасение жизни миллионов людей, н-р, [Plotkin S. 2014; Saleh A. et al. 2021; Pavli A., Maltezou H.C. 2022]. Из вышеотмеченных и многих других публикаций по данной тематике следует, что истории создания каждой вакцины с последующими усилиями по организации вакцинирования наполнены драматизмом и интересными фактами, описывающими в качестве результатов данные о снижении смертности и заболеваемости, то есть об убедительных примерах торжества науки в борьбе за здоровье людей.

Представляется также важным отметить, что в течение XX века появился и значительно расширился в XXI веке арсенал специальных вакцин, используемых у путешественников, который включал вакцины против желтой лихорадки, полиомиелита, четырехвалентной менингококковой инфекции, гепатита А и других опасных болезней, н-р, [Pavli A., Maltezou H.C. 2022].

Считается, что массовое производство инактивированных противовирусных вакцин осуществлялось уже с сороковых годов XX века, н-р, [Plotkin S. 2014; Barberis I. et al. 2016; Manini I. et al. 2017]. В начале платформы крупномасштабных производств предусматривали использование куриных яиц с эмбрионами для создания инактивированных вакцин против гриппа. Однако к настоящему времени уже разработано множество других более эффективных платформ производства вакцин на основе клеточных культур и методов генной инженерии [Ura T. et al. 2021; Logunov D.Y. et al. 2021; Simnani F.Z. et al. 2022].

К числу ярких достижений по данной проблеме следует отнести недавние разработки и массовое производство вакцин против респираторного заболевания, получившего название COVID-19 (от англ. «COronaVIrus Disease 2019»). Эти материалы можно характеризовать как набор интересных подходов к реализации задач биоэкономики,

связанных с производством вакцин и их применением. По понятным причинам ниже в качестве примеров будут рассмотрены в основном отечественные исследования по созданию и апробации вакцин против COVID-19.

Первые случаи COVID-19 были достоверно зарегистрированы в конце 2019 г., и вскоре эта инфекция приобрела характер пандемии, н-р, [Logunov D.Y. et al. 2020, 2021; Горошко Н.В. с соавт. 2021; Simnani F.Z. et al. 2022]. Уже в 2020 г. было установлено, что причиной COVID-19 является новый вирус, отнесенный к семейству *Coronaviridae* и получивший название SARS-CoV-2, н-р, [Wu A. et al. 2020; Gulyaeva A.A., Gorbalenya A.E. 2021]. Геном этого вируса, представленный одноцепочечной РНК, удалось полностью секвенировать и детально изучить (подробности приведены в главе 5, раздел 5.2.), что позволило развернуть активную работу по созданию вакцин против COVID-19, в которой были задействованы разные биотехнологические платформы.

С самого начала пандемии COVID-19 разработки вакцин против SARS-CoV-2 стали приоритетной задачей всех развитых стран. В соответствии с предварительным планом ВОЗ по вакцинам-кандидатам против COVID-19 в разгар пандемии в 2021 г. 64 вакцины-кандидата проходили клиническую оценку, и кроме того 173 вакцины исследовались на доклиническом уровне, по [Logunov D.Y. et al. 2021]. Среди вакцин, вышедших на уровень клинических испытаний (фаза 3) оказался целый ряд продуктов, созданных с помощью различных вакцинных платформ, в частности:

- векторные вакцины Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи);
- продукт AstraZeneca Оксфордского университета, использующий обезьяний аденовирусный вектор;
- вакцина CanSino Biological Inc. Пекинского института биотехнологии и фармацевтической и компании Janssen;
- вакцины на основе мРНК (компания Moderna/ Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний и BioNTech/ Fosun Pharma/ Pfizer);
- инактивированные вакцины (SinoVac, Уханьский институт биологических продуктов/ Sinopharm, а также Пекинский институт биологических продуктов/ Sinopharm и Bharat Biotech);
- рекомбинантные белковые наночастицы с адъювантом (Novavax).

Приятно отметить, что в этой гонке первой государственно зарегистрированной вакциной стал продукт «Спутник V» (или «Гам-КОВИД-Вак»), произведенный в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, и названный так в честь первого искусственного спутника Земли [Logunov D.Y. et al. 2020, 2021].

О важности этого события можно судить по тому, что о состоявшейся регистрации созданной вакцины сообщил президент РФ В.В. Путин (https://tass.ru/info/12101211). В тот же день в Государственный реестр лекарственных средств была внесена данная разработка НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (под номером ЛП-006395).

Спутник V является векторной вакциной, сформированной на основе двух разных аденовирусных векторов – рекомбинантного Ad26 и рекомбинантного Ad5, каждый из которых содержит встроенный ген шиповидного гликопротеина коронавируса SARS-CoV-2 (rAd26-S и rAd5-S) [Logunov D.Y. et al. 2020, 2021].

Системы, использующие рекомбинантные аденоассоциированного векторы (rAAV), известны, активно изучаются уже не один десяток лет и считаются многообещающими кандидатами для получения эффективных противовирусных вакцин, н-р, [Ayuso E. et al. 2010; Aponte-Ubillus J.J. et al. 2018; Joiner J. et al. 2022]. При этом одним из наиболее широко используемых протоколов для получения rAAV является временная трансфекция клеток HEK293. Однако практическое использование данной технологии сопровождается рядом трудностей, в частности низким выходом конструкций, содержащих терапевтический элемент, что является стимулами к их дальнейшей оптимизации [Joiner J. et al. 2022].

В нашей стране подобные биотехнологии использовались и до возникновения пандемии COVID-19, так, на их основе была создана и успешно применена вакцина против вируса Эбола [Dolzhikova I.V. et al. 2017].

Результаты клинических испытаний вакцины Спутник V были подробно представлены в двух публикациях в журнале Lancet [Logunov D.Y. et al. 2020, 2021]. Сначала авторы сообщили о том, что в период с 18 июня по 3 августа 2020 г. они провели изучение действия препаратов вакцины двух видов (замороженной и лиофилизированной) на 76 участниках в двух исследованиях по 38 добровольцев в каждом. Эти работы были проведены на базе двух российских больниц и охарактеризовались как два открытых исследования, соответствующим требованиям клинических испытаний фазы один и два. В

оба исследования были включены здоровые взрослые добровольцы (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 60 лет.

По плану фазы 1 (оценка безопасности вакцины) участники по девять человек в каждом исследовании получали внутримышечно в день «0» либо одну дозу rAd26-S, либо одну дозу rAd5-S, после чего оценивалось влияние этих препаратов на здоровье добровольцев в течение 28 дней. В целом, и у 18 человек, получивших замороженные препараты вакцины, и у 18 человек, вакцинированных лиофилизированными препаратами, серьезных негативных последствий выявлено не было. Однако некоторые добровольцы отмечали боль в месте инъекции (44 или 58 %), а также иногда повышенную температуру и реже головную, мышечную или суставную боль [Logunov D.Y. et al. 2020].

Не ранее чем через 5 дней после проведения первой фазы, были организованы клинические испытания второй фазы, которые предусматривали определение влияния разработанных вакцин на иммунную систему участников. Добровольцам (две группы по 20 человек в каждой) в рамках фазы № 2 в день «0» внутримышечно вводили препарат rAd26-S и затем на 21-ый день проводили ревакцинацию препаратом rAd5-S. В данных исследованиях (так же как и в фазе один) использовали препараты вакцины двух видов (замороженной и лиофилизированной). В результате было показано, что у всех участников клинических испытаний фазы два вырабатывались антитела к гликопротеину SARS-CoV-2, измеренные с помощью метода иммуноферментного анализа ELISA, кроме того, наблюдалось появление антиген-специфического клеточного иммунитета (по ответу Т-клеток и содержанию интерферона-$\gamma$) и так называемых нейтрализующих антител.

В заключении, Logunov D.Y. et al. (2020) пришли к выводу, что по полученным результатам разработанная гетерологичная вакцина на основе rAd26-S и rAd5-S безопасна, хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов у здоровых взрослых добровольцев. При этом, как оказалось, данная вакцина обладает высокой иммуногенностью, вызывает сильный гуморальный и клеточный иммунный ответ у здоровых взрослых добровольцев. Более того, было отмечено, что титры антител против SARS-CoV-2 у вакцинированных участников клинических испытаний могут быть даже выше, чем у лиц переболевших COVID-19 (по результатам анализа в реконвалесцентной плазме).

Во второй публикации Logunov D.Y. et al. (2021) сообщили о результатах третьей фазы клинических испытаний вакцины Спутник V, которые проводились в 25 больницах и поликлиниках г. Москвы. Для

этих исследований из общей большой группы добровольцев (35 963 человек) было отобрано 21 977 взрослых, случайным образом распределенных в группу вакцинации – 16 501 человек, и 5 476 человек, составивших группу плацебо (Рис. 3.1.). Отбор проводился после собранных медицинских анализов, включавших отрицательные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 и тестов на IgG и IgM, отсутствием инфекционных заболеваний за 14 дней до начала клинических испытаний, а также отсутствием за 30 дней других прививок. Кроме того, учитывались сведения об отсутствии контактов с больными COVID-19.

Препараты вакцины вводили (по 0,5 мл/доза) внутримышечно в два этапа с 21-дневным интервалом между первой дозой (rAd26) и второй дозой (rAd5). На протяжении всего процесса клинических испытаний осуществлялись комплексные анализы состояния участников и те из них, кто нарушали протокол испытаний, исключались из дальнейшей работы. Общая схема третьей фазы проведенных клинических исследований представлена на Рис. 3.1.

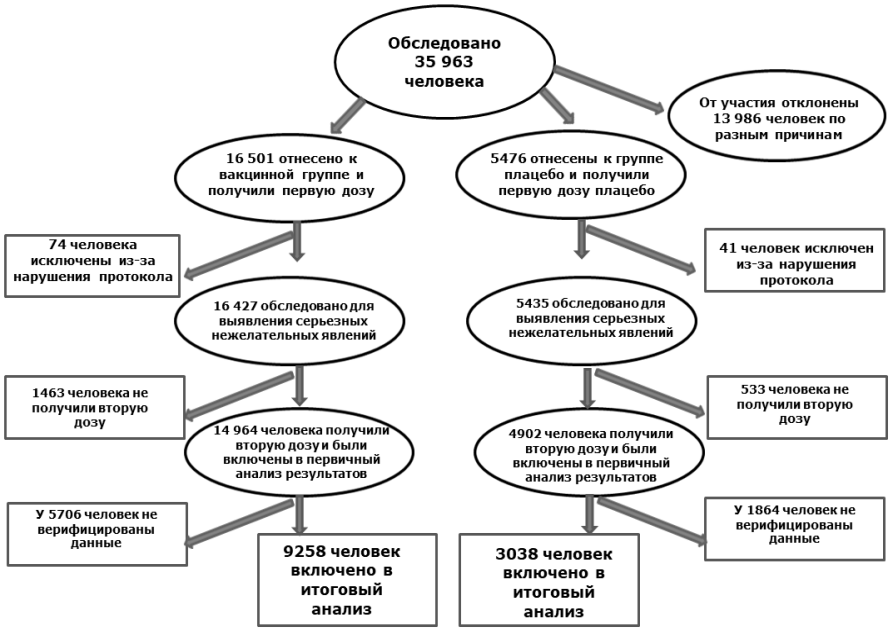



Рис. 3.1. Общая схема проведенных клинических исследований вакцины Спутник V, соответствующих третьей фазе [Logunov D.Y. et al. 2021]

По оценкам авторов эффективность вакцины составила 91,6% при незначительном числе негативных последствий. Существенные побочные эффекты были отмечены у 45 (0,3%) человек из 16 427

участников в группе вакцинации и у 23 (0,4%) человек из 5 435 участников в группе плацебо [Logunov D.Y. et al. 2021]. При этом ни один из подобных выявленных побочных эффектов не оказался непосредственно связанным с вакцинацией, что было подтверждено независимым комитетом по мониторингу данных.

Важно отметить, что в ходе клинических испытаний было зарегистрировано четыре смерти, из них три случая в группе вакцинации (<0,1% от 16 427 участников) и один случай в группе плацебо (<0,1% из 5 435 участников). По мнению разработчиков ни один случай смерти также не был связан с проведенной вакцинацией.

Как видно из материалов, приведенных на Рис. 3.1., в итоге после проведения третьей фазы клинических исследований из 14 964 человек, получивших две дозы вакцины, результаты 9 258 человек были включены в итоговый анализ, а среди получавших плацебо 4902 и 3038 человек, соответственно. Такие выборки обеспечили возможность статистической проверки достоверности различий.

Антиген-специфический гуморальный иммунный ответ у участников анализировали в день первой вакцинации и на 42-й день. Для этой цели титр гликопротеин-специфических антител в сыворотке определяли на основе технологии ELISA методом тестирования анти-SARS-CoV-2 IgG. Указанный метод был специально разработан в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и зарегистрирован для клинического применения в России (РЗН 2020/10393 2020-05-18).

Титр нейтрализующих антител измеряли в день первой вакцинации и на 42-й день методом микронейтрализации с использованием SARS-CoV-2 (hCoV-19/Россия/Москва_PMVL-1/2020) в 96-луночном планшете. Коэффициент сероконверсии рассчитывали как четырехкратное увеличение титра через 42 дня по сравнению с днем перед первой вакцинацией. Клеточный иммунный ответ измеряли в день первой вакцинации и на 28-й день путем количественного определения секреции IFN-$\gamma$ при повторной стимуляции антигеном в культуре мононуклеарных клеток периферической крови. Полученные результаты определенно свидетельствовали о том, что у вакцинированных пациентов появился высокий титр гликопротеин-специфических антител в сыворотке, нейтрализующие антитела и соответствующий клеточный иммунный ответ.

Приведенные данные можно считать наглядной иллюстрацией того, какую сложную и объемную работу необходимо проводить, чтобы получить доказательные характеристики созданной вакцины. В целом, приведенные материалы позволили разработчикам ([Logunov D.Y. et

al. 2020, 2021]) сделать вывод о позитивных результатах двухэтапной иммунизации вакциной Спутник V в группе из почти десяти тысяч добровольцев при хорошей переносимости такой вакцинации.

Практически сразу после публикации Logunov D.Y. et al. (2021) тоже в журнале Lancet появился отклик на эту работу от английских авторов [Jones I., Roy P. 2021]. В небольшой статье с говорящим, как вывод, названием «Спутник V – вакцина-кандидат против COVID-19 представляется безопасной и эффективной» («Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective») было проведено сопоставление Спутника V с несколькими разрабатываемыми в других странах вакцинами. Сравнивались данные о вакцине Oxford-AstraZeneca, в которой использовался аденовирус шимпанзе (ChAdOx), о вакцине Johnson & Johnson, в которой применяли только один вектор Ad26, и с препаратом CanSinoBIO Пекинского института биотехнологии, созданном на основе Ad5. Отметив успешность третьей фазы проведенных клинических исследований Спутника V, Jones I., Roy P. (2021) указали, что недостатком вышеотмеченных рекомбинантных вакцин на основе аденовирусов является потребность использования больших доз вакцин (обычно более тысячи частиц в дозе). Как следствие, возникают соответствующие требования к объемам продуктов, необходимым для развертывания производства в глобальном масштабе.

В 2021 г. в разгар пандемии российская вакцина Спутник V была зарегистрирована в 68 государствах и выпускалась многими миллионами доз, по [Горошко Н.В. с соавт. 2021]. Более того, в указанный период запросы мирового рынка на вакцины от COVID-19 были весьма велики, и по приведенным оценкам суммарный спрос на них мог достигать 10-14 миллиард доз в год в зависимости от желаемого уровня охвата и необходимости повторной вакцинации.

В целом, в 2021 г. распространенность вакцин, одобренных Всемирной организацией здравоохранения, по некоторым оценкам распределялась таким образом, что на первое место вышла вакцина «Vaxzevria» производства «AstraZeneca», одобренная 101 страной по [Горошко Н.В. с соавт. 2021]. Затем следовали препарат Pfizer / BioNTech, который был разрешен в 85 государствах мира, а также «Moderna», «Sinopharm», «Janssen» и ряд других. Предполагалось, что производство вакцин против COVID-19 будет расти и в 2022 г. и, по крайней мере, еще несколько лет [Горошко Н.В. с соавт. 2021]. По данным ВОЗ на начало 2023 года введено более 13 млрд доз вакцин, сведе-

ния о количестве доз, введенных на 100 чел. населения представлены на Рис. 3.2.

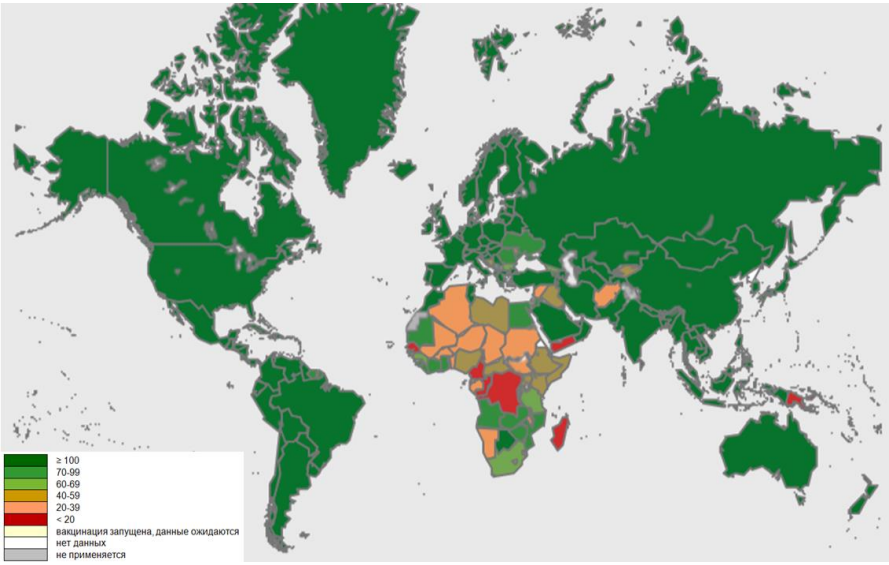



Рис. 3.2. Количество доз вакцин против COVID-19, введенных на 100 человек населения [ВОЗ, февраль 2023]

За прошедшие годы пандемии был выявлен ряд проблем с вакцинацией против COVID-19. В частности, оказалось, что вирус SARS-CoV-2 способен активно мутировать и среди появляющихся мутантов оказались способные влиять на ход пандемии, н-р, [Jhun H. et al. 2021; Araf Y. et al. 2022]. При инфицировании разными мутантами коронавируса SARS-CoV-2 и клинические проявления, и результаты вакцинации характеризовались определенными особенностями, требующими особого внимания при организации медицинской помощи. В соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ, такие мутанты стали обозначать буквами греческого алфавита: Альфа, Бета, Дельта, Гамма и Омикрон.

Среди других организационных проблем можно отметить потребности в массовом производстве и поставках саморазрушающихся шприцев, что, по мнению некоторых авторов, становится существенной задачей при проведении глобальных кампаний по вакцинации от COVID-19 [Fritz J. et al. 2022]. Считается, что решение этой приоритетной задачи позволит обеспечить равный доступ к вакцинированию от COVID-19 и к другим основным вакцинам от различных инфекционных заболеваний.

Вместе с тем, все перечисленные выше гигантские усилия ученых и других участников биоэкономической деятельности, направленные на вакцинацию от COVID-19, внезапно практически остановились в связи с завершением самой пандемии. Однако работа над совершенствованием вакцин ввиду непрерывной мутации штаммов продолжается.

Ситуация с COVID-19 похоже пока остается непростой, в разных странах появляются сообщения о новых штаммах SARS-CoV-2, вызывающих определенные осложнения и требующих новых вакцин для лечения этого заболевания [Fernandes Q. et al. 2022; Kumar S. et al. 2023].

Подводя некоторый итог приведенным выше материалам, которые представляются отражением поистине героических усилий, позволивших создать новые вакцины против COVID-19, организовать их массовое производство и охватить вакцинированием многие миллионы людей из разных стран, хочется подчеркнуть, что эти научные, производственные и медицинские подвиги стали возможны именно благодаря развитию биоэкономики XXI века.

***Антитела***

Одним из важных секторов биоэкономики, ориентированных на производство фармпрепаратов, являются работы по получению так называемых терапевтических антител, а также различных диагностических поли- и моноклональных антител, образующих динамично развивающийся рынок, н-р, [Buss N.A. et al. 2012; Castelli M.S. et al. 2019; Уваров Д.А. 2021]. Эти биофармпрепараты представляют собой природные и рекомбинантные иммуноглобулины, а также их определенные фрагменты (антиген-связывающие фрагменты, antigen binding fragments, Fab). Их общим свойством является способность специфично узнавать определенные макромолекулы или даже низкомолекулярные лиганды [Нго Т.Т., Ленхофф Г. 1988; Шишкин С.С. 2016; Galili U. 2020; Gross M.S. et al. 2022].

Антитела – это особые мультидоменные белки, характеризуемые как суперсемейство иммуноглобулинов, которое состоит из пяти классов макромолекул, обозначаемых символами IgG , IgA , IgM , IgD и IgE. Строение иммуноглобулинов хорошо изучено и описано во многих публикациях, н-р, [Rasmussen S.K. et al. 2007; Schroeder H.W., Cavacini L. 2010; Шишкин С.С. 2016].

Эти белки являются гетероолигомерами и обладают общими закономерностями в строении молекул. Важнейшей особенностью стро-

ения иммуноглобулинов всех классов является присутствие в них, так называемых условных «мономеров» – тетраолигомерных комплексов, обычно схематически изображаемых латинской буквы Y. «Мономеры» иммуноглобулинов состоят из двух пар полипептидных цепей, обозначаемых как легкие (L) и тяжелые (H). В каждой L-цепи присутствуют по два разных домена, один из которых называется вариабельным (отвечающим за связывание с белками антигенами), а другой – константным. Эти домены, как правило, обозначаются символами VL и CL. Домены в L-цепях классифицируют на два изотипа – лямбда (λ) и каппа (κ). В каждой H-цепи также присутствует один вариабельный домен и три константных домена (VH, CH1, CH2 и CH3). Каждый константный домен у индивидуального иммуноглобулина соответствует тому из пяти вышеуказанных классов, к которым относится данный белок. Соответственно константные домены классифицируются на 5 изотипов (γ, α, μ, δ, ε). Общий план строения «мономера» иммуноглобулинов приведен на Рис. 3.3.

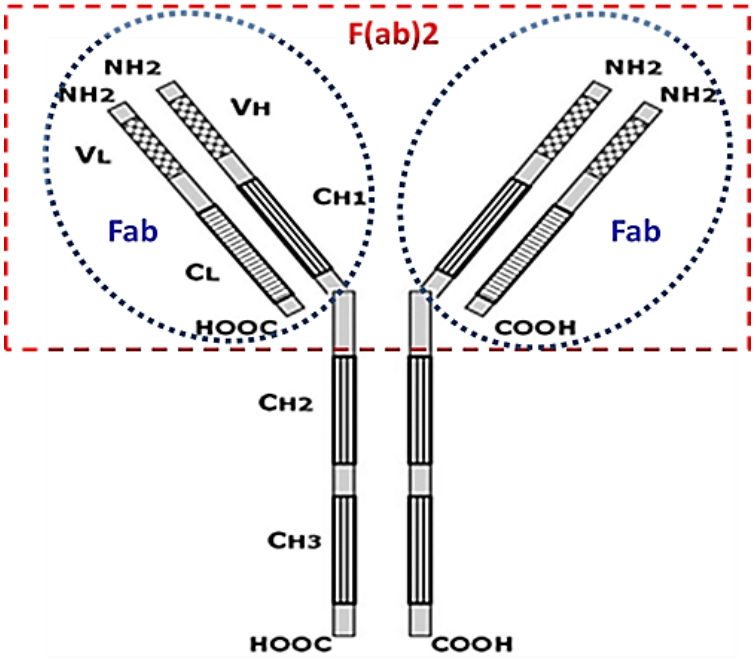



Рис. 3.3. Общий план строения «мономера» иммуноглобулинов* [Theakston R.D. et al. 2003; Rasmussen S.K. et al. 2007; Schroeder H.W., Cavacini L. 2010; Hanack K. et al. 2016; Шишкин С.С. 2016]

*Цветным пунктиром выделены так называемые «антиген-связывающие фрагменты» («antigen binding fragments, Fab»)

Препараты поликлональных (Pab) и моноклональных (Mab) антител содержат белки иммуноглобулины (наиболее часто H-цепи иммуноглобулины класса G, «мономеры» IgG), способные специфично «узнавать» и связывать определенные белки-мишени, н-р, [Leenaars M., Hendriksen C.F. 2005; Шишкин С.С. 2016; Oumarou Hama H. et al. 2022].

Показано, что из «мономера» IgG могут быть получены с помощью папаина два антиген-связывающих фрагмента Fab, а с помощью пепсина (разрезающего иммуноглобулин ниже так называемого шарнирного участка) – один фрагмент, обозначаемый F(ab)2 [Theakston R.D. et al. 2003; Burnouf T. et al. 2004; Rosenstein S. et al. 2020]. Вместе с тем, в настоящее время для решения данной задачи используются и другие технологии, а получаемые антиген-связывающие фрагменты, сохраняющие антигенсвязывающую функцию, находят применение во многих терапевтических и диагностических методах.

По многим характеристикам препараты Pab и Mab принципиально отличаются друг от друга даже, если они «узнают» один и тот же белок. Препараты Pab, которые представляют собой белки плазмы крови определенного животного, появившиеся в результате индукции биосинтеза заданным антигеном, содержат ряд иммуноглобулинов разных классов, способных «узнавать» разные эпитопы или антигенные детерминанты (обычно участки аминокислотной последовательности из 6-10 а.к.) в белке-мишени. С учетом этого во многих исследованиях иммунизацию животных для получения так называемых антисывороток (или далее очищенных Pab) проводили не целыми белками, а синтетическими пептидами, строение которых соответствовало определенными участкам аминокислотной последовательности белка-мишени [Pihl T.H. et al. 2015; Galili U. 2020; Von Witting E. et al. 2021].

Стартом к исследованиям и производству антител как фармпрепартов, по всей видимости, можно считать известное открытие, сделанное в 1890 году Эмилем фон Берингом (Emil von Behring) и Шибасабуро Китасато (Shibasaburo Kitasato), которые обнаружили, что сыворотка иммунизированных животных способна защищать людей от действия определенных бактериальных токсинов. Соответственно, стало очевидным – подобные фармпродукты могут иметь большое медико-социальное значение, н-р, по [Wenzel E.V. et al. 2020].

За выполненные более 100 лет назад исследования, которые привели к созданию так называемой сывороточной терапии для лечения дифтерии, Эмиль фон Беринг и Шибасабуро Китасато были удо-

стоены в 1901 г. Нобелевской премии (https://indicator.ru/). Впечатляет приводимый перевод формулировки Нобелевского комитета: «За работу по сывороточной терапии, главным образом за ее применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти».

На протяжении нескольких десятилетий и до настоящего времени различные препараты, содержащие Pab, предлагаются к использованию не только для борьбы с инфекциями, но и для подавления роста злокачественных опухолей, н-р, [Tolstrup A.B. et al. 2006; Rasmussen S.K. et al. 2007; Thakur G. et al. 2021]. С целями создания таких препаратов было предложено несколько технологических платформ, включающих, в частности, получение целевых рекомбинантных Pab. Некоторые материалы по этой тематики буду приведены ниже.

Для удовлетворения широких потребностей в Pab, которые существуют многие десятилетия, создано уже традиционное производство, включающее последовательное выполнение ряда взаимосвязанных этапов. Эти этапы рассматриваются во многих работах (н-р, [Leenaars M., Hendriksen C.F. 2005; Pihl T.H. et al. 2015; Шишкин С.С. 2016]) и в самом общем виде они могут быть описаны следующим образом:

- приготовление антигена;
- выбор вида и отбор животных для иммунизации;
- выбор и приготовление адъюванта (усилителя иммунного ответа);
- проведение иммунизации по принятому протоколу;
- наблюдение за иммунизированными животными (контроль их состояния и иммунного ответа);
- сбор сыворотки и очистка антител.

Известны и детально описаны схемы и протоколы иммунизации различных позвоночных (мышей, кроликов, овец, коз, свиней, лошадей, кур), которые использовали для получения Pab с заданными свойствами [Pihl T.H. et al. 2015; Wenzel E.V. et al. 2020; León G. et al. 2021]. Для производства Pab в достаточно больших (условно промышленных) количествах предлагалось проводить иммунизацию крупных животных, в частности, лошадей. Соответственно, в качестве примера представляется целесообразным отметить отдельные работы по получению Pab из сывороток этих животных.

Так, препараты Pab, полученные при иммунизации лошадей, в недавних обзорах характеризуются как важнейшие компоненты терапии отравлений, вызванных укусами змей, а также в качестве иммуносупрессоров при апластической анемии и при другой патологии, н-р,

[Alvarenga L.M. et al. 2014; Siddiqui S. et al. 2019; Silva A., Isbister G.K. 2020]. Интересно, что недавно подобный подход был использован для получения лошадиных Pab против SARS-CoV-2, а в ходе доклинических исследований изучались потенциальные возможности их применения в качестве альтернативной терапии COVID-19 [Leon G. et al. 2021].

Для этой цели выбрали два вида антигенов, вирусный белок, обозначенный как «S1» (SARS-CoV-2 Spike S1 protein, code REC31828), и смесь вирусных белков «анти-Mix», содержащую «S1», «N» (SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein, code REC31812), а также «SEM» (SARS-CoV-2 Spike E-M mosaic protein, code REC31829). Препаратом рекомбинантного белка «S1» иммунизировали одну из отобранных групп лошадей, а другую – препаратом «анти-Mix». В течение 7 недель после иммунизации у лошадей не было отмечено серьезных нарушений здоровья, хотя уже регистрировались максимальные уровни противовирусных Pab. В результате оказалось, что иммунизация лошадей рекомбинантным S1 вызывает сильный гуморальный ответ и полученные Pab обладали определенной нейтрализующей способностью. В качестве заключения авторы отметили, что предложенная простая, экономичная и масштабируемая технология позволяет получать путем иммунизации лошадей большое количество Pab с высокой нейтрализующей активностью вируса in vitro. Более того, у конечных продуктов (лошадиных Pab) эффективность оказалась в 80 раз выше, чем у пула сывороточных белков из плазмы переболевших людей [Leon G. et al. 2021].

Работы по актуальным направлениям иммунотерапии на основе Pab продолжают развиваться. Так, недавно Bagri A. et al. (2022) привели убедительные данные о том, что Pab, которые содержатся в плазме крови лиц, выздоровевших после COVID-19, способны оказывать положительный терапевтический эффект даже при лечении пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии. Подчеркивалось, что в целом, эти фармпрепараты могут снижать вирусную нагрузку и тяжесть заболевания, а, в конечном счете, уменьшать и смертность.

Представляется важным отметить и то, что по сведениям, приведенным Mender M.M. et al. (2022), змеиные укусы ежегодно становятся причинами порядка 90 000 смертей, а также примерно 400 000 ампутаций, при этом признается, что единственными, доступными, специфичными средствами для преодоления действия змеиных ядов являются очищенные лошадиные или овечьи Pab.

Известно, что терапия Pab в виде гипериммунной сыворотки уже более века используется для лечения многих инфекционных заболеваний, н-р, по [Rasmussen S.K. et al. 2007]. Однако с появлением первых антибиотиков и более поздней терапии рекомбинантными Mab использование гипериммунной сыворотки сократилось.

В отличие от Pab препараты Mab являются продуктами специально выведенных гибридных клеток (гибридом) и содержат молекулы определенного иммуноглобулина, «узнающего» только одну антигенную детерминанту. Методы получения Mab прошли многолетний путь развития от первых публикаций 70-х годов XX века до современных разработок промышленных биотехнологий. Представляется важным отметить, что ключевая публикация о Mab появилась в 1975 г. журнале Nature [Köhler G., Milstein C. 1975], а в 1984 году за выполненную разработку её авторы получили Нобелевскую премию.

Традиционная технология получения Mab, включает гибридизацию соматических клеток, в ходе которой происходит индуцируемое (н-р, полиэтиленгликолем) слияние плазматических клеток, вырабатывающих антитела к целевому белку (обычно клетки селезенки предварительно иммунизированных мышей), с клетками злокачественной опухоли (миеломы), продуцирующей иммуноглобулин определенного класса, способный «узнавать» одну антигенную детерминанту. При реализации этой технологии применяются специальные миеломные клетки, которые потеряли способность синтезировать гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу, фермент, необходимый для восстановительного синтеза нуклеиновых кислот. Как следствие, применяемые миеломные клетки не могут расти на так называемой селективной культуральной среде, содержащей гипоксантин, аминоптерин и тимидин. Зато на ней могут расти клетки, являющиеся продуктами гибридизации (гибридомы). Таким образом, появляется возможность избирательно получить множество гибридомных клонов, обладающих общими свойствами, полученными от обоих видов родительских клеток, а именно способностями к неограниченной пролиферации и продукции антител к единственной антигенной детерминанте, имеющейся у целевого белка. Далее среди полученных клонов кропотливо отбирают перспективные продуценты Mab, отобранные гибридомы используют для масштабного культивирования и из культуральной жидкости получают синтезированные Mab.

Биотехнологии получения Mab с разнообразными модификациями описаны во множестве обзоров и книг, н-р, [National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies,

1999; Leenaars M., Hendriksen C.F. 2005; Tomita M., Tsumoto K. 2011; Шишкин С.С. 2016; Moraes J.Z. et al. 2021]. Обобщенная схема выведения гибридомных клонов и получения препарата Mab с помощью традиционной технологии представлена на Рис. 3.4.

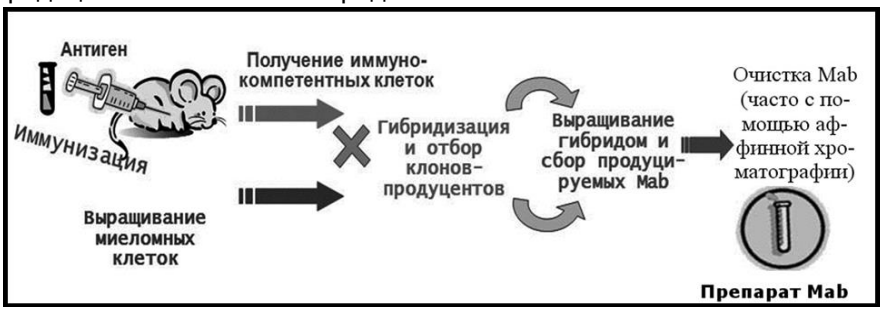



Рис. 3.4. Обобщенная схема выведения гибридомных клонов и получения препарата Mab [National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies 1999; Tomita M., Tsumoto K. 2011; Шишкин С.С. 2016; Hanack K. et al. 2016]

Значительная трудоемкость традиционной технологии создания Mab (н-р, по, [Hanack K. et al. 2016]) и ее модификаций, а также ряд ограничений при их использовании, стали побудительными стимулами для разработок альтернативных подходов получения Mab. Так, появилось несколько других более эффективных технологий, в частности, использующих так называемый фаговый дисплей (Phage Display Technology), платформу на основе культивируемых В-клеток и др. [Тикунова Н.В., Морозова В.В. 2009; Seeber S. et al. 2014; Ho M. 2018; Ledsgaard L. et al. 2018; Moraes J.Z. et al. 2021]. В отличие от традиционной гибридомной технологии, в альтернативных технологиях применяются достижения генной, белковой и клеточной инженерии, включая амплификацию фрагментов генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов человека. Альтернативным технологиям получения Mab посвящены тысячи публикаций, н-р, в БД PubMed обнаруживается более трех тысяч работ только с ключевыми словами «Phage Display Technology».

Некоторые исследователи считают, что формирование платформы «фаговый дисплей» началось после нескольких работ конца XX века [Smith G.P. 1985; Clackson T. et al. 1991; Marks J.D. et al. 1991]. В этих публикациях отмечалось, в частности, что использованные подходы позволяют, минуя гибридомную технологию, создавать большие библиотеки «фагового дисплея», которые могут быть ис-

пользованы для выделения фрагментов человеческих антител, способных узнавать любые антигены.

Было показано, что геном фага M13 (а также бактериофага fd и ряда других) позволяет вводить в него чужеродные «вставки» в определенные области без нарушения последующей упаковки фага. При этом такой геном может быть выделен в виде одноцепочечной и двухцепочечной ДНК для клонирования и создания библиотек. Как результат, определенные белки оболочки фага становятся «слитыми», т.е. содержащими чужеродные фрагменты аминокислотной последовательности, что, однако, не ведет к потере инфекционной способности фага. Образующиеся фаги оказались стабильными в широком диапазоне потенциальных условий селекции, и способными накапливаться в инфицированных бактериальных клетках благодаря нелитическому размножению.

Поскольку «фаговый дисплей» разрабатывался как альтернатива традиционной гибридомной технологии получения Mab, то на начальном этапе предусматривалось создание комбинаторных библиотек генов вариабельных доменов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, н-р, [McCafferty J. et al. 1990; Pini A., Bracci L. 2000]. С этой целью фрагменты генов, кодирующих вариабельные домены иммуноглобулинов (Рис. 3.3., VH и VL) амплифицировали из гибридом или В-клеток с использованием полимеразной цепной реакции. Далее было показано, что полные V-домены иммуноглобулинов могут отображаться на поверхности бактериофага fd и такие бактериофаги, в свою очередь, способны специфически связываться с соответствующим антигеном.

Кроме того, при формировании платформы «фаговый дисплей» была разработана так называемая технология «биопэннинга» (biopanning), т.е. аффинного обогащения, которая дает возможность отбирать из сформированной библиотеки бактериофаги, несущие встроенные последовательности со сродством к определенным лигандам, н-р, по [Pande J. et al. 2010]. Со временем было показано, что платформы «фагового дисплея» позволяют решать задачи не только связанные с выделением фрагментов антител против любого антигена, но и другие задачи, в частности, по изучению и отбору пептидов с заданными характеристиками, а также рецепторов с картированием сайтов связывания и т.п. [Тикунова Н.В., Морозова В.В. 2009; Ho M. 2018; Ledsgaard L. et al. 2018, 2022].

В ряде публикаций (н-р, [Pande J. et al. 2010; Ho M. 2018; Ledsgaard L. et al. 2018, 2022; Alfaleh M.A. et al. 2020]) использование

платформы «фагового дисплея» описывается в самых общих словах в виде осуществления следующих этапов:

- Выбор фага, на основе которого будут создаваться библиотеки «фагового дисплея». Наиболее часто используемым вектором для создания подобных библиотек случайных пептидных дисплеев является нитевидный фаг M13.
- Разработка и создание комбинаторных библиотек случайных пептидных дисплеев (н-р, фрагментов антител), благодаря которым обеспечивается широкий репертуар фаговых частиц (н-р, экспонирующих огромное разнообразие фрагментов антител) для дальнейшего использования.
- Встраивание фрагмента чужеродной ДНК в геном нитчатого фага с тем, чтобы кодируемый чужеродный пептид (н-р, фрагменты антител) мог быть экспонирован в виде продукта слияния с одним из белков оболочки на поверхности фага.
- Осуществление «биопэннинга» с отбором фагов, способных продуцировать антитела или их фрагменты (или другие биопродукты) с высокой аффинностью и специфичностью.
- Масштабированное получение заданного фармпрепарата.

Таким образом, очевидно, что биотехнологии, использующие платформы «фагового дисплея» включают ряд достаточно сложных этапов и их реализация требует участия высококвалифицированных кадров.

К настоящему времени работы с использованием платформы «фагового дисплея» позволили получить десятки фармпрепаратов, которые способны оказывать лечебное воздействие при разных заболеваниях, н-р, [Seeber S. et al. 2014; Ho M. 2018; Alfaleh M.A. et al. 2020]. Так, по материалам, приведенным Alfaleh M.A. et al. (2020), отдельные фармпрепараты, полученные на основе антител, одобрены к применению при злокачественных опухолях и некоторых нераковых заболеваниях (воспалительных, инфекционных, иммунологических и др.).

Успехи, достигнутые при реализации платформы «фагового дисплея», получили широкое признание, что выразилось, в частности, в присуждении авторам этой разработки Нобелевской премии 2018 г. по химии, н-р, [Barderas R., Benito-Peña E. 2019].

Важно отметить, что первой декаде XXI века наряду с технологиями «фагового дисплея» стали активно использоваться и технологии «дрожжевого дисплея» [Mohr L. et al. 2004; Boder E.T. et al. 2005; Levy R. et al. 2007]. При этом решались актуальные задачи получения про-

тивоопухолевых и других фармпрепаратов, содержащих Mab, а также их различных производных [Landon L.A. et al. 2004; Mohr L. et al. 2004; Ueberberg S., Schneider S. 2010].

Естественно, особый интерес привлекали разработки, связанные с использованием технологий «фагового дисплея», «дрожжевого дисплея» и некоторых других для получения рекомбинантных Pab, которые предназначались для лечения онкологических больных, н-р, [Sharon J. et al. 2005; Tolstrup A.B. et al. 2006; Reiersen H. et al. 2008]. Создаваемые модификации технологий получения рекомбинантных Pab для терапии рака основывались, в частности, на конструировании и отборе опухолереактивных фаговых дисплейных библиотек Fab с тем, чтобы далее преобразовывать отобранные Fab в библиотеки полноразмерных поликлональных антител (PCAL) любого изотипа и любого вида. Прототипы PCAL, созданные против клеточных линий колоректального рака человека, показали, что можно получить библиотеки разнообразных рекомбинантных антител, обогащенных по реактивности к раковым клеткам по сравнению с нормальными человеческими клетками [Sharon J. et al. 2005].

В настоящее время работы по получению и использованию в качестве терапевтических средств природных и рекомбинантных иммуноглобулинов, а также их определенных фрагментов и конъюгатов, активно продолжаются. Только за последние 5 лет в БД PubMed было аннотировано более 100 тысяч публикаций с ключевыми словами «therapeutic antibodies». Кроме того, несколько десятилетий множество фармпрепаратов, содержащих Pab и/или Mab, находят применение при создании разнообразных иммунодиагностических наборов [Нго Т.Т., Ленхофф Г. 1988; Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. 1999; Меньшиков В.В. 2000; Шишкин С.С. 2016; Gross M.S. et al. 2022].

Различные фармпрепараты, содержащие антитела (или созданные на их основе), в XXI веке составили значительный сегмент мирового биотехнологического рынка [Alfaleh M.A. et al. 2020; Lu R.-M. et al. 2020; Уваров Д.А. 2021]. По имеющимся данным оборот препаратов, созданных на основе Mab, только в 2018 г. составил 115,2 млрд. долларов, а в 2019 г. эта сумма увеличилась до 121,8 млрд. долларов [Lu R.-M. et al. 2020; Уваров Д.А. 2021].

Таким образом, представленные материалы о получении и массовом производстве фармпрепаратов, содержащих антитела или их фрагменты, включая лекарственные средства, созданные на подобной основе, можно характеризовать как свидетельства крупных достижений современной биоэкономики.

***Гормоны***

На протяжении нескольких десятилетий среди гормональных фармпрепаратов наибольшее внимание уделяется, тем которые содержат инсулин. Инсулинотерапия считается наиболее эффективным методом лечения сахарного диабета (СД), и потребность в этом гормоне, который производится на основе технологий рекомбинантных ДНК, весьма высока с учетом многих сотен миллионов человек, страдающих от этого заболевания во всем мире, н-р, [Mao R. et al. 2019; Leão L.L. et al. 2020].

Широко известно, что около 100 лет назад канадские исследователи Фредерик Бантинг и Чарльз Бест получили экстракт поджелудочной железы и показали, что введение этого экстракта способно снижать концентрацию глюкозы в крови у собак с СД. Вскоре новый препарат был успешно применен у 14-летнего больного с тяжелым обострением СД. При этом оказалось, что ежедневные инъекции полученного экстракта обеспечили значительное улучшение состояния больного. В последующем препарат был использован и у других пациентов, страдавших СД. Действующее начало этого препарата оказалось белком, который назвали инсулином. Об истории открытия инсулина можно прочитать во многих публикациях, н-р, [Bliss M. 1984; Goldfine I.D., Youngren J.F. 1998; Шишкин С.С. 2016], а также в ряде обзоров 2022 г. [Falcetta P. et al. 2022; Bolli G.B. et al. 2022; Rogol A.D. et al. 2023].

Строение и свойства инсулина человека (а также ряда животных) были детально изучены и их подробные описания имеются в различных публикациях XX века, включая учебники биохимии, н-р, [Николаев А.Я. 1989; Марри Р. с соавт. 1993; Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. 1998; Кольман Я., Рем К.Г. 2000]. В частности, оказалось, что молекула этого гормона состоит из двух полипептидных цепей (А и В), связанных двумя дисульфидными мостиками (Рис. 3.5.), а биосинтез инсулина детерминируется геном INS, который кодирует так называемый препроинсулин, приобретающий функциональную активность только после ряда специфичных посттрансляционных модификаций, н-р, [Nishi M., Nanjo K. 2011; P01308 UniProt].

Препроинсулин, непосредственный белковый продукт экспрессии гена INS человека, состоит из 110 а.о. В нем первые 24 а.о. являются сигнальным пептидом, затем следует участок, соответствующий В-цепи зрелого инсулина (25-54 а.о.), далее располагаются участки так называемого С-пептида, удаляемого в ходе посттрансляционного процессинга (57-87 а.о.), и последовательность А-цепи зрелого инсу-

лина (90-110 а.о.) [P01308 UniProt]. Таким образом, в самых общих чертах для получения из препроинсулина функционально активного инсулина надо не только удалить сигнальный пептид, С-пептид и еще две пары а.о. (55-56 и 88-89), но и обеспечить образование трех правильных дисульфидных мостиков: двух между А и В-цепями, а также одного внутри цепи А. Эти особенности биосинтеза инсулина создали немало сложностей для разработчиков технологий получения рекомбинантного инсулина человека.

Рис. 3.5. Строение инсулина человека (пунктирным овалом обозначен единственный аминокислотный остаток, отличающий белок человека и свиньи) по [P01308, P01315 UniProt; Шишкин С.С. 2016]

В конце XX века стало очевидным, что существующий спрос на фармпрепараты инсулина, которые получали из поджелудочной железы различных млекопитающих, существенно превышает производственные возможности. Кроме того, многолетняя практика лечения СД такими фармпрепаратами показала, что при эффективном снижении уровня глюкозы в крови и обеспечении других положительных клинически значимых результатов у большинства пациентов при длительном лечении возникают определенные осложнения. Так, обнаруживались аллергические реакции из-за отличий в аминокислотных последовательностях инсулинов животных и инсулина человека. Некоторые фармпрепараты инсулина вызывали аллергические реакции и из-за белковых примесей, остававшихся после выделения гормона из тканей животных. При этом необходимость ежедневных инъекций оказывала влияние на качество жизни пациентов и создавала предпосылки для различного рода технических ошибок. Соответствующие данные приводятся во многих публикациях второй половины XX века, н-р, [Watkins P.J. 1980], а сведения о распространенности самого заболевания представлены на Рис. 3.6.

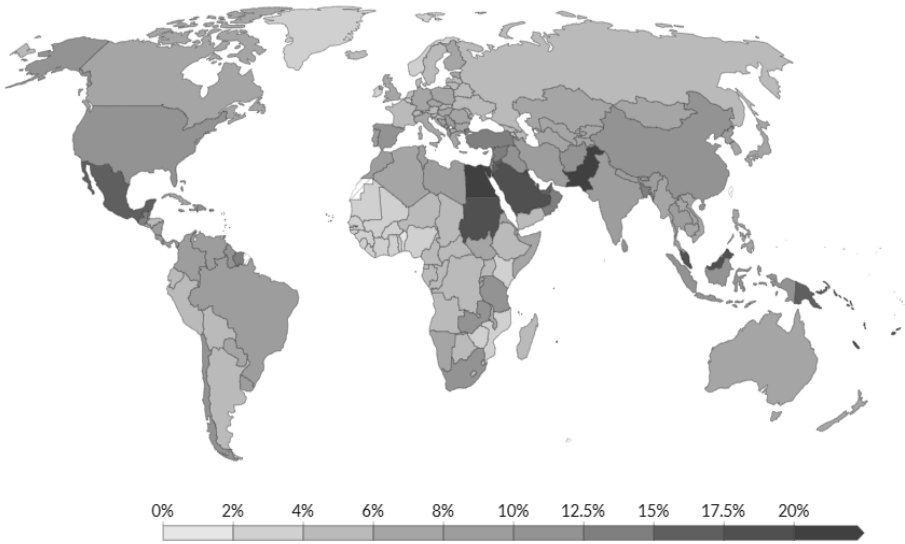



Рис. 3.6. Доля людей в возрасте 20-79 лет, страдающих сахарным диабетом, 2021 [Our World in Data]

Для преодоления осложнений от инсулинотерапии фармпрепаратами, содержавшими инсулин животных сначала были предложены технологии производства, так называемого полусинтетического инсулина, н-р, [Morihara K. et al. 1979]. Для предотвращения иммунных реакций на свиной инсулин использовали метод специфической ферментной модификации (за счет транспептидазной реакции) – удаление остатка Ala30 с последующим замещением его на Thr30 (Рис. 3.5.). Далее появились технологии создания рекомбинантного человеческого инсулина, н-р, по [Ladisch M.R., Kohlmann K.L. 1992; Baeshen N.A. et al. 2014; Zielinski M. et al. 2019].

Считается, что человеческий инсулин стал первым рекомбинантным белком, который был получен с помощью инструментов биоинженерии и затем в последних декадах XX века нашел практическое применение, н-р, по [Sarsaiya S. et al. 2019; Zielinski M. et al. 2019; Beran D. et al. 2021].

При создании рекомбинантного человеческого, функционально активного инсулина требовалось не просто сформировать генно-инженерные конструкции, способные обеспечить синтез А и В-цепей инсулина человека, но и обеспечить образование между ними двух межцепочечных и одного внутрицепочеченого дисульфидного мостика. С этими целями использовалось несколько подходов, которые с

помощью биоинженерии были реализованы в клетках *E. coli* или *S. cerevisiae* в конце XX века и продолжают применяться в настоящее время [Ladisch M.R., Kohlmann K.L. 1992; Baeshen N.A. et al. 2014; Bolli G.B. et al. 2022].

Развернутое производство рекомбинантного человеческого инсулина сделало данный биофармпрепарат доступным для пациентов во многих странах мира по приемлемым ценам. Более того, на основе технологий рекомбинантных ДНК и метаболической инженерии удалось создать целую линейку так называемых аналогов инсулина человека, которые обладали особыми, специально заданными фармакокинетическими характеристиками. Первый клинически доступный аналог инсулина, названный «инсулин лизпро» (Lispro), характеризовался как препарат с быстрым поступлением и коротким действием, н-р, [Vajo Z. et al. 2001].

В целом, в первых декадах XXI века производились и исследовались фармпрепараты, действующие подобно инсулину, со следующими названиями: «обычный человеческий инсулин», «инсулин лизпро», «инсулин аспарт», «инсулин глулизин», «инсулин гларгин», «инсулин детемир», «инсулин деглудек», «двухфазный человеческий инсулин», «инсулиновые премиксы или смешанные инсулины (premixed insulins)», «инсулины ультра-длительного действия» и др. [Tibaldi J.M. 2012; Sharma A.K. et al. 2019; Rogol A.D. et al. 2023].

Во второй декаде XXI века ежегодный размер рынка только биофармпрепаратов инсулина оценивался некоторыми авторами в 12 млрд долл., при этом отмечалось и появление новых противодиабетических средств (включая другие гормональные препараты) [Baeshen N.A. et al. 2014; Mardetko N. et al. 2021]. Подчеркивалась также тенденция к заметному росту этого рынка, объем которого к 2030 году (https://www.bloomberg.com/) может достичь 23,2 млрд долл.

Современная биоэкономика преуспела не только в создании и производстве противодиабетических фармпрепаратов. Так, для детей и взрослых с дефицитом гормона роста доступными технологиями и системой здравоохранения обеспечивается ежедневный прием рекомбинантного человеческого гормона роста или его аналогов (подобно потребностям в инсулине у больных диабетом), н-р, [Yuen K.C.J. et al. 2021; Höybye C. et al. 2021]. Соответствующие биофармпрепараты обладают относительно небольшим количеством побочных эффектов и в настоящее время они одобрены для использования в ряде стран мира. Отмечая существование и развитие рынка рекомбинантного человеческого гормона роста и его аналогов, представляется важным

упомянуть и о наличии так называемого «черного» рынка данных фармпрепаратов, применяемых в качестве известного допинга у некоторых спортсменов. Естественно, что для противодействия этому ведутся разработки методов выявления рекомбинантного человеческого гормона роста и соединений, способных стимулировать эндогенный биосинтез природного гормона [Krug O. et al. 2018].

Перечень биофармпрепаратов, созданных на основе рекомбинантных белковых гормонов человека, уже весьма широк, он включает, в частности, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и некоторые другие гонадотропные гормоны [Lunenfeld B. et al. 2019; Hua R. et al. 2021; Sinegubova M. et al. 2022], а также паратиреоидный гормон и его аналоги [Rejnmark L. 2013; Marcucci G., Brandi M.L. 2019]. Отрадно отметить, что при участии исследователей ФИЦ Биотехнологии РАН (https://www.fbras.ru/) описан процесс получения отечественного препарата ФСГ – фоллитропина альфа (получают с помощью метода генной инженерии на культуре клеток яичников китайского хомячка) для лечения бесплодия (Primapur®, https://primapur.ru/), в том числе и ранее не применявшийся в промышленности простой способ очистки – иммуноаффинную хроматографию с одноцепочечными миниантителами.

Соответственно, можно считать, что в современной биоэкономике производство биофармпрепаратов, содержащих белковые гормоны и их аналоги, составляет весьма крупный и важный сегмент.

***Ферменты***

Получение и использование ферментов как особых биофармпрпаратов имеет продолжительную историю и составляет ещё один важный сектор в биоэкономике, н-р, [Craik C.S. et al. 2011; Taipa M.Â. et al. 2019; Anisha G.S. 2022]. Так, поиск по БД PubMed по ключевым словам «biopharmaceuticals enzymes production» выявил более двухсот тысяч публикаций.

Использование терапевтических ферментов в настоящее время охватывает широкий спектр применений, включая расстройства пищеварения, а также терапию злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, лизосомных болезней накопления и др. [Trang T. et al. 2014; Taipa M.Â. et al. 2019; Anisha G.S. 2022].

Считается, что ферментные препараты связываются со своими мишенями с высокой аффинностью и специфичностью, достаточно быстро превращая эти субстраты в желаемые продукты с минимальными побочными реакциями, н-р, [Taipa M.Â. et al. 2019]. С указанными

целями было разработано множества ферментных биофармацевтических препаратов для широкого спектра заболеваний человека. Более того, успехи биоинженерии привели к созданию производства терапевтических человекоподобных ферментов с использованием различных клеток в качестве организмов-хозяев, особенно таких, которые способны выделять целевой фермент в культуральную среду, и тем, которые могут синтезировать фармпрепараты с заданными паттернами гликозилирования и другими необходимыми посттрансляционными модификациями.

Разработка безопасных и эффективных методов лечения человека на основе ферментов значительно возросла за последние десятилетия благодаря существенному прогрессу в понимании молекулярных механизмов различных заболеваний и подбору необходимых уровней каталитической активности соответствующих экзогенных ферментов, н-р, [Cioni P. et al. 2022]. Как следствие, несколько биотерапевтических препаратов на основе ферментов были одобрены FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам). Об актуальности указанного направления биоэкономики можно судить по тому, что ферменты, одобренные для терапии человека, находят применение в таких областях, как терапия рака, лечение нарушений свертываемости крови (включая тромболизис), кистозного фиброза, непереносимости лактозы и т.д.

В настоящее время большинство терапевтических ферментов имеют микробное происхождение, что является наиболее удобным источником благодаря быстрому, простому и экономичному производству и обработке, н-р, [Bhatia S. et al. 2020; Cioni P. et al. 2022].

Использование микробных рекомбинантных ферментов расширило перспективы терапии человека, но некоторые препятствия, такие как высокая иммуногенность, нестабильность белка, короткий период полувыведения и низкое сродство к субстрату, все еще необходимо решить. Постоянно ведется поиск альтернативных источников ферментов с уменьшенными побочными эффектами и повышенной активностью, а также генетической модификации ферментов и новых систем доставки. Стратегии химической модификации, таргетная и/или опосредованная наноносителями доставка, направленная эволюция и сайт-специфический мутагенез, слитые белки, полученные с помощью генетических манипуляций, являются наиболее изученными инструментами для снижения токсичности и улучшения биодоступности и клеточного нацеливания.

### 3.2. Биопродукты для пищевой промышленности

В развивающейся биоэкономике значительное внимание уделяется созданию и производству специальных пищевых продуктов, обладающих заданными свойствами, которые часто называют функциональными [Granato D. et al. 2020; Lafarga T. et al. 2020]. Для повышения полезных свойств эти продукты, получаемые на основе глубокой переработки пищевого сырья, дополняют ненасыщенными жирными кислотами, ценными белками, витаминами, а также различными биологически активными веществами и специальными добавками, н-р, [Shahidi F., Ambigaipalan P. 2018; Santos-Buelga C. et al. 2019; Lu Z.X. et al. 2020].

В частности, к настоящему времени в биоэкономике сформировалась определенная тенденция по развитию технологий, использующих микроводоросли и другие микроорганизмы с целями получения биопродуктов для применения в пищевой промышленности [Kusmayadi A. et al. 2021; Lim H.R. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022]. При этом отмечается, что таким способом можно постепенно решать как проблему глобальной продовольственной безопасности (Рис. 3.7.), так и снизить нарастающие экологические проблемы, связанные с расширением традиционного производства продуктов питания.

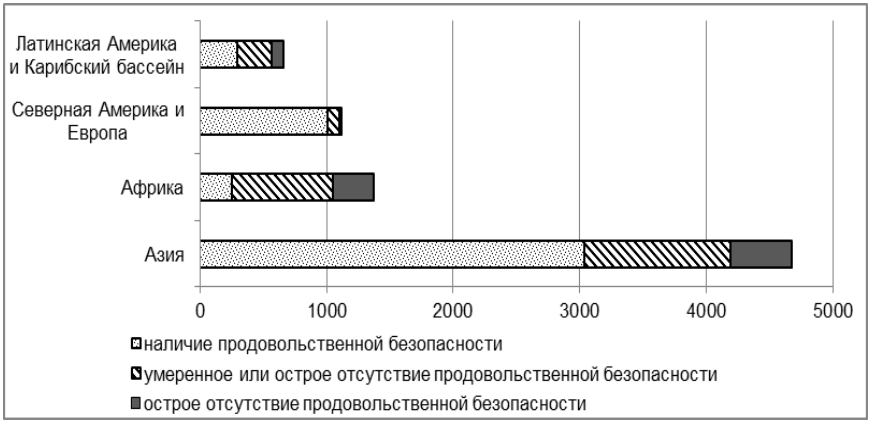



Рис. 3.7. Доля населения, живущего в условиях недостатка или отсутствия продовольственной безопасности, 2022 [FAO]

Более того, предполагается, что богатые питательными веществами микроводоросли могут стать устойчивыми источниками питания, и для людей, и для животных.

Известно, что микроводоросли можно рассматривать как альтернативные источники полноценного пищевого белка, которые со-

держат и ряд других ценные питательных веществ, в частности, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 и -6) [Kusmayadi A. et al. 2021]. Содержание в водорослях длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот может быть сопоставимо с содержанием этих важнейших пищевых соединений в морской рыбе.

Успехи в создании эффективных биотехнологий водорослей позволили создавать на этой основе мощные «клеточные фабрики» для производства продуктов питания, что способствовало быстрому росту использования водорослей в пищевой и кормовой промышленности [Kusmayadi A. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022; Kim S. et al. 2022]. Было показано также, что добавление водорослей в качестве корма для животных обеспечивает улучшение роста и повышение массы тела, при общем снижении потребления корма. Кроме того, отмечалось усиление иммунного ответа и приобретение устойчивости к некоторым болезням, а также обогащение продуктов животноводства биологически активными соединениями. Иными словами, многие соединения, получаемые из водорослей, способны выступать в качестве нутрицевтиков – биологически активных добавок, целенаправленно улучшающих качество пищевых продуктов, н-р, [Huy M. et al. 2022].

В целом, имеются доводы и в пользу физиологической и экономической целесообразности развития биоэкономики водорослей с учетом устойчивости этого производства, а также наблюдающихся рыночных тенденций, н-р, [Kusmayadi A. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022; Kim S. et al. 2022]. Растущее потребление специально переработанных продуктов питания и напитков привлекает внимание многих авторов к использованию в этих продуктах различных пищевых добавок, н-р, [Martins F.C.O.L. et al. 2019; Montera V.D.S.P. et al. 2021; Luiza Koop B. et al. 2022]. При этом было показано, что среди уже применяющихся пищевых добавок можно выделить до 25 классов различных соединений, а их общее количество достигает нескольких сотен, что требует использования многих аналитических методов для контроля за их содержанием [Martins F.C.O.L. et al. 2019].

После нескольких десятилетий исследований Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а также Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (ФАО) был принят особый документ – «Codex Alimentarius», который рассматривается как своеобразный международный стандарт, н-р, [Zlotkin S. et al. 2010; Ambrus Á. 2016; Martins F.C.O.L. et al. 2019]. В соответствии с «Codex Alimentarius» пищевые добавки описываются как любые соединения, обычно не употребляющиеся сами по себе, а преднамеренно добав-

ляемые в пищу при производстве. Считается, что использование пищевых добавок улучшает качество конечного продукта и может увеличивать срок его хранения на прилавках магазинов. К настоящему времени предложено ещё несколько классификаций пищевых добавок и работа в данном направлении продолжается [Luiza Koop B. et al. 2022].

В целом, ситуацию с использованием пищевых добавок наглядно иллюстрируют результаты недавно опубликованного исследования, показавшего, что многие категории пищевых добавок присутствуют в упакованных пищевых продуктах и напитках, которые продаются в магазинах Бразилии [Montera V.D.S.P. et al. 2021]. Авторы оценили количество, технологическое назначение и удельный вес пищевых добавок в 9 856 наименованиях (25 групп). Оказалось, что только 20,6% проанализированных продуктов не содержали пищевых добавок, и при этом 24,8% продуктов содержали ≥ 6 добавок. Оказалось также, что среди пищевых добавок наиболее часто применялись ароматизаторы, красители и стабилизаторы.

Хорошо известно, что аромат, вкус и внешний вид являются тремя важными показателями качества продуктов питания, которые во многом определяют выбор их потребителем. При этом часто именно летучие ароматические соединения значительно сказываются на вкусе пищи, что влияет на её общую оценку.

Соответственно, к числу активно разрабатываемых подходов в биоэкономике (с созданием необходимых биотехнологий) относятся работы по получению ароматизаторов и других специальных добавок улучшающих вкус пищевых продуктов, н-р, [Aguilar A. et al. 2019; Vodnar D.C. et al. 2021; Strong P.J. et al. 2022]. В частности, ведущиеся разработки для изготовления различных добавок, улучшающих вкус, целенаправленно ориентированы на биоконверсию отходов промышленного и сельскохозяйственного производства, которые фактически становятся побочными продуктами, в частности, лигноцеллюлозные биомассы или кожура фруктов, использованных для изготовления соков. Показано, что подобные материалы содержат ценные биологически активные соединения (н-р, по [González-Molina E. et al. 2010]), которые могут быть преобразованы в процессе ферментации и затем направлены обратно в производство продуктов питания.

С учетом широкого использования добавок ванилина (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) во многих молочных продуктах (включая детское питание, мороженное и другие десерты) представлялось целесообразным уделить определенное внимание этому ароматизатору, который также находит применение в фармацевтике и

косметике [Fache M. et al. 2016; Qu B. et al. 2021; Zuo K. et al. 2022]. По приводимым данным спрос на ванилин увеличивается со стабильными темпами роста на мировом рынке. При этом во второй декаде XXI века ежегодно производилось порядка 20 000 тонн ванилина, основную часть которого получали синтетическим путем [Gallage N.J., Moller B.L. 2015; Fache M. et al. 2016]. Хотя многие годы для получения ванилина применялись технологии, основанные на экстракции этого ароматизатора из плодов и листьев растений рода Ваниль (*Vanilla*), химический синтез оказался существенно менее затратным, но требующим потребления невозобновляемых ресурсов, что несколько ограничивает его применение. Как следствие, были развернуты исследования по созданию и использованию альтернативной стратегии производства ванилина из возобновляемого сырья [Gallage N.J., Moller B.L. 2015; Khwanjaisakun N. et al. 2020; Zuo K. et al. 2022]. Так, недавно было показано, что у *Bacillus pumilus* (грамположительная аэробная спорообразующая палочка) имеется значительный потенциал для получения ванилина путем деполимеризации лигнина и валоризации лигноцеллюлозной биомассы, происходящей из древесины сосны Мáссона (*Pinus massoniana*) [Zuo K. et al. 2022]. В пиролизованном биомасле из этого сырья содержатся соединения (изоэвгенол и эвгенол), которые оказались предшественниками ванилина при биоконверссии, осуществляемой с помощью *Bacillus pumilus*. При этом Zuo K. et al. (2022) идентифицировали четыре монооксигеназы с высокой удельной активностью, участвующие в указанном процессе.

Среди пищевых добавок исторически пищевые красители играли и продолжают играть важные роли при производстве продуктов, внося свой вклад в органолептические свойства пищи, что находит отражение во многих обзорах, н-р, [Sen T. et al. 2019; Grewal J. et al. 2022]. Раньше большинство пищевых красителей получали из натуральных источников (паприка, ягоды, куркума, индиго, шафран и различные цветы), позднее с развитием органической химии развернулись разработки синтетических красок. В настоящее время исследования натуральных пищевых красителей являются одной из ключевых областей в пищевой промышленности, где ведутся и поиски новых натуральных красителей [Sen T. et al. 2019; Grewal J. et al. 2022]. Использование различных соединений в качестве пищевых красителей во многих странах строго регулируется, независимо от того, получены ли они естественным путем или синтетически.

### 3.3. Продукты агробиотехнологий

Основные направления практических приложений биотехнологии в сельском хозяйстве – агробиотехнологии, распространены в селекции и растениеводстве, животноводстве, кормопроизводстве, ветеринарной медицине, аквакультуре, переработке различных видов биомассы и т.д., н-р, [Шевелуха В.С. с соавт. 2008]. В биоэкономике производство продуктов агробиотехнологий в настоящее время уже занимает существенное место, н-р, [Boyarov A. et al. 2021; Орлова Т.Н., Хаустов В.Н. 2022; Penagos-Tabares F. et al. 2023] ввиду обращения значительного внимания на вопросы обеспечения продовольственной безопасности. В России для этих целей утверждена специальная Доктрина [Указ от 21.01.2020 № 20]. В соответствии с Доктриной национальными интересами государства в сфере продовольственной безопасности, среди прочих, являются: модернизация сельского и рыбного хозяйства, развитие безопасного производства продукции, сырья и продовольствия – что возможно с использованием современных биотехнологий.

Укрупненные группы направлений агробиотехнологий с ориентацией на конечные продукты суммированы на Рис. 3.8. При этом обобщены сведения о направлениях, применимых к сельскому хозяйству: возможности получения моноклональных антител, гормонов и др. продуктов для медицинских целей.

Рис. 3.8. Практические приложения агробиотехнологий, составлено авторами, по [Tengerdy R.P., Szakács G. 1998; Шевелуха В.С. с соавт. 2008; Гинс М.С. с соавт. 2017; Razo S.C. et al. 2018; Шишкин С.С. с соавт. 2014] (микробиологические продукты в рисунок не включались)

Исходя из приведенных на Рис. 3.8. ключевых направлений агробиотехнологий представляется целесообразным кратко охарактеризовать современные биотехнологические достижения, которые впря-

мую направлены на решение прикладных задач агропромышленного комплекса, за исключением освещенных вопросов получения топлива и энергии из биомассы и переработки отходов, которые подробно рассматриваются в главах 2 и 4.

Современные биотехнологические решения, в частности секвенирование малых РНК и иммуноферментный анализ обеспечивают условия для совершенствования систем диагностики заболеваний сельскохозяйственных культур, н-р, [Razo S.C. et al. 2018; Navrotskaya E. et al. 2021]. Геномные технологии позволяют увеличивать производительность сельскохозяйственных животных, сохранять биоразнообразие, создавать противомикробрые и антибактериальные препараты [Jones H.E., Wilson P.B. 2022]. Протеомные технологии используются для анализа белков сельскохозяйственных животных, в том числе для оценки качества продукции мясной промышленности [Шишкин С.С. с соавт. 2014].

Трудно переоценить и роль биологических средств защиты растений в развитии современных агробиотехнологий ввиду общемировой тенденции сокращения использования традиционных пестицидов, также по причине перехода к системам комплексного биологического контроля. При проектировании биотехнологических исследований для создания биологических пестицидов ученые исходят из возможности использования механизмов иммунного ответа растения на заражение фитопатогенами. Примером может быть получение ферментов-хитиназ из плотоядных растений рода *Drosera*, способных подавлять развитие фитопатогенов, что позволяет создавать на их основе соответствующие средства контроля – биофунгициды [Sinelnikov I.G. et al. 2021]. А на основе штамма *Penicillium Chrysogenum* получен препарат, который активен в отношении широкого круга фитопатогенов (возбудителей фузариоза, альтернариоза, серой и белой гнилей и др.) [Карпова Н.В. 2021]. Для анализа и разработки современных биопестицидов также используются методы и технологии «омиксного каскада», что подробно проиллюстрировано на примере гриба *Beauveria bassiana* [Harith-Fadzilah N. 2021], который используется в качестве биоинсектицида.

Виноделие и пивоварение, производство соков, сиропов, хлебобулочных изделий, кормовых добавок, переработка отходов – все это не обходится без ферментов. Ферменты позволяют снизить себестоимость продукции и повысить уровень выхода готовой продукции из сырья [Sinitsyn A.P. et al. 2021]. Работы исследователей ФИЦ Биотехнологии РАН и МГУ им. М.В. Ломоносова [Sinitsyn A.P. et al. 2021] по

изучению системы экспрессии гриба *Penicillium verruculosum* позволили создать высокоактивные рекомбинантные штаммы-продуценты широкого спектра промышленных ферментов (эндоглюканазы, β-глюканазы, ксиланазы, маннаназы, и др.).

Полученные биотехнологическими методами продукты находят широкое применение и при производстве кормов. Во многом это связано с накапливающимися сведениями, свидетельствующими о потребностях повышать содержание кормовых белков при питании животных, птицы, рыбы и других аквакультур, а также о том, что в кормах часто регистрируются различные ветеринарные препараты, ксенобиотики и другие соединения, способные влиять на метаболизм животных.

Так, успехи в создании эффективных биотехнологий по культивированию различных микроорганизмов (бактерий, одноклеточных грибов и водорослей) позволили создавать на этой основе мощные «клеточные фабрики» для производства кормов и кормовых добавок. В результате начался рост биоэкономической деятельности, направленной на обеспечение кормовой промышленности [Kusmayadi A. et al. 2021; Grewal J. et al. 2022; Kim S. et al. 2022; Zhou Y.M. et al. 2023].

При этом было показано, что добавление в корма специально полученных биопрепаратов, содержащих белки микроорганизмов («microbial protein feed, MPF»), способно улучшить ростовые характеристики животных при общем снижении потребления корма, н-р, [Huy M. et al. 2022; Zhou Y.M. et al. 2023]. Кроме того, отмечалось усиление иммунного ответа и приобретение устойчивости к некоторым болезням, а также обогащение продуктов животноводства биологически активными соединениями. Иными словами, многие соединения, получаемые таким образом, способны выступать в качестве нутрицевтиков – биологически активных добавок, целенаправленно улучшающих качество пищевых продуктов.

В недавнем обзоре группа китайских исследователей представила обобщенные сведения о технологиях производства MPF для кормовой промышленности и сырье, используемом с указанными целями, в качестве которого могут выступать отходы сельского хозяйства, пищевой промышленности и некоторые газы (CO, $CO_2$, метан) [Zhou Y.M. et al. 2023].

На Рис. 3.9. приведена несколько модифицированная схема получения MPF из семи основных видов сырья, используемого для их производства, по [Zhou Y.M. et al. 2023].

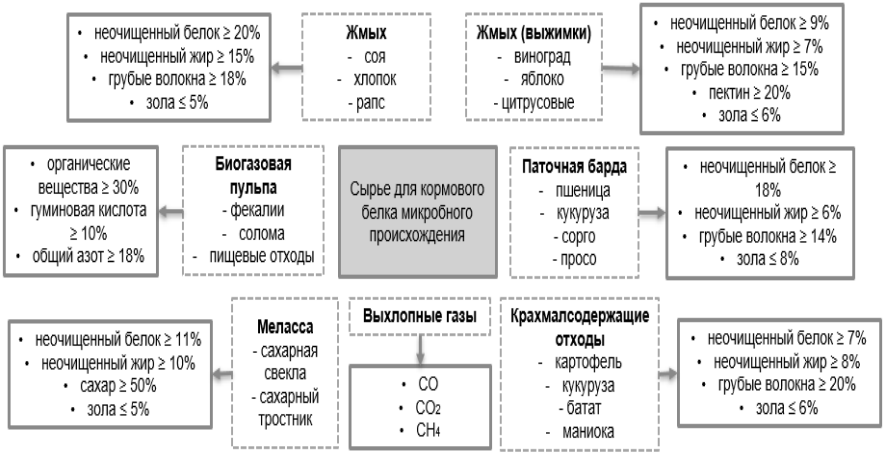



Рис. 3.9. Схема получения MPF из семи основных видов сырья, используемого для их производства, по [Zhou Y.M. et al. 2023] (детали приведены в тексте)

Как видно из Рис. 3.9., для производства MPF можно использовать широкий спектр исходных материалов, и большинство из них представляют собой отходы, получаемые на месте, включая побочные продукты сельского хозяйства и побочные продукты промышленности, такие как:

1) крахмал-содержащие биопродукты (отходы от переработки кукурузы, сладкого картофеля, маниоки и картофеля) с высоким выходом, но с низким содержанием белка;

2) меласса (свекловичная и сахарно-тростниковая) с содержанием сахара более 50% от общей массы;

3) выжимки ряда фруктов (виноградные, яблочные, цитрусовые и лимонные выжимки) с характеристиками изобилия и легкой доступности;

4) жмых (соевый, хлопковый и рапсовый) с высоким содержанием белка;

5) барда – особая жидкость, образующаяся при получении этилового спирта по классической технологии (пшеничная, кукурузная, сорго и просо) с определенной пищевой ценностью и высоким выходом;

6) биогазовая пульпа (фекалии, солома и пищевые отходы) с комплексными питательными компонентами и высокой потребительской ценностью;

7) выхлопные газы (CO, $CO_2$ и $CH_4$) с низкой стоимостью при высокой распространенности и высокой скорости биотрансформации.

MPF, получаемый из указанного сырья, характеризуют как неактивные сухие клетки микроорганизмов (определенных видов бактерий одноклеточных грибов и водорослей), по [Zhou Y.M. et al. 2023]. По существующим оценкам MPF содержит 40-80% белка в расчете на сухую массу, также этот промышленный кормовой продукт богат углеводами, жирами, витаминами, нуклеиновыми кислотами и минералами [Zhou Y.M. et al. 2019, 2023; Ding H.X. et al. 2023].

Отобранные для получения MPF бактерии характеризуются относительно высокими скоростями роста и короткими циклами размножения, они могут расти на различных источниках азота и обеспечивают получение продукта с наибольшим содержанием белка (до 83%). Так, среди отобранных бактерий особо отмечают *Clostridium autoethanogenum*, при выращивании которых в качестве субстрата используются отходящие промышленные газы и достигается содержание белка около 83% [Zhou Y.M. et al. 2023].

Значительное внимание привлекает и другой вид бактерий – *Methylococcus capsulatus*, способный метаболизировать природный газ (метан) и обеспечивать высокое содержание белка в биомассе (74%). Возможности использования метана в качестве сырья для производства MPF вызывает большой интерес ввиду его доступности этого природного газа, но и присутствии метана в составе биогаза, образующегося при анаэробной переработке различных органических отходов. К позитивным особенностям технологий, созданных на основе природных метанотрофов (н-р, *Methylococcus capsulatus*), относят то, что при этом не требуется создания особых условий культивирования – бактерии перерабатывают $CH_4$ при температуре и давлении окружающей среды. Соответственно, появляются хорошие перспективы для коммерческого использования подобных биотехнологий, н-р, [Zhou Y.M. et al. 2023].

Важно отметить, что в настоящее время доступны и методы редактирования геномов аэробных метанотрофных бактерий. В частности, и сведения о достигнутых результатах на данном пути описаны в недавнем обзоре [Хмеленина В.Н. с соавт. 2022].

Среди одноклеточных грибов лидерами по накоплению белка в составе MPF считаются *Candida tropicalis* (56%), способные использовать в качестве сырья мелассу и *Yarrowia lipolytica* (54%), которые культивируют на глицерине, сырой нефти и отработанных углеводородах [Zhou Y.M. et al. 2023].

Имеются также данные о том, что водоросли *Chlorella* (при переработке отходов производства картофельного крахмала) позволяют получить MPF с 68% белка, а *Spirulina* (выращенная на дрожжевой экстракте или глюкозе) – с 60% белка [Zhou Y.M. et al. 2023].

В целом, представленные материалы свидетельствуют о том, что агробиотехнологии, способны вносить и свой вклад в освобождение окружающей среды от некоторых загрязнений. Подробнее сведения об экологическом влиянии биоэкономики будут рассмотрены в следующей главе.

# Глава 4. Биоэкономика в решении экологических проблем

С началом XXI века и, особенно, во втором десятилетии, отмечены значительные изменения окружающей среды, которые очевидно обусловлены различными антропогенными причинами.

Во-первых, с хозяйственной деятельностью человека связывают широко регистрируемое и дошедшее до опасного уровня загрязнение водной среды на Земле, распространяющееся от стоков промышленных предприятий в реки и до мирового океана, н-р, [Shim W.J., Thomposon R.C. 2015; Narancic T., O'Connor K.E. 2017; Basili M. et al. 2021]. Для решения проблем очистки сточных вод и загрязнений водных источников предлагаются и продолжают разрабатываться соответствующие подходы и биотехнологии, которые вносят свой вклад в развитие биоэкономики [Ouyang J. et al. 2020; Stávková J., Maroušek J. 2021; Zat T. et al. 2021]. Некоторые материалы по данной проблематике планируется обсудить в разделе 4.1.

Во-вторых, значительное влияние на окружающую среду оказывают накапливающиеся с возрастающей интенсивностью агропромышленные и бытовые отходы [De Corato U. 2020; Mathioudakis D. et al. 2021; Gaur V.K. et al. 2022]. Работы по созданию эффективных биотехнологий для утилизации подобных отходов привели к созданию специализированных предприятий, что, в свою очередь, фактически стало важным направлением в современной биоэкономике [Bilal M., Iqbal H.M.N. 2019; Titova E.S. 2019; Pan S.Y. et al. 2021]. Некоторые достижения данного направления приводятся в разделе 4.2.

В-третьих, в тысячах публикаций, включая обзоры, отмечено нарастание негативных климатических изменений, н-р, [McMichael A.J. et al. 2006; Wheeler N., Watts N. 2018; Palinkas L.A., Wong M. 2020]. Считается, что ключевую роль в подобных изменениях могут играть выбросы парниковых газов, вызванные антропогенными причинами [McMichael A.J. et al. 2006; Quam V.G.M. et al. 2017; Shakoor A. et al. 2020]. Так, по приводимым оценкам во всем мире выбросы парниковых газов ($CO_2$, $CH_4$ и $N_2O$) в сельскохозяйственном секторе увеличиваются примерно на 1% в год и, кроме того, вырубки лесов, в свою очередь, дают прирост в 12-17% от общего количества парниковых газов [Shakoor A. et al. 2020]. Материалы ряда исследований, свидетельствующих о том, что, что работы в области биоэкономики могут открыть пути к решению климатических проблем, будут рассмотрены в разделе 4.3.

### 4.1. Загрязнения водной среды и биоэкономика

Широко известно, что загрязнения водной среды на Земле с началом XXI века происходит с нарастающей скоростью, что создает ряд глобальных экологических проблем, н-р, [Shim W.J., Thomposon R.C. 2015; Paruch L. et al. 2019; Basili M. et al. 2021]. Сколько-нибудь полное рассмотрение этих проблем и разрабатываемых подходов к их решению, естественно, не может быть осуществлено в рамках данной монографии, но некоторые относящиеся к ним вопросы, имеющие существенные биоэкономические аспекты, представлялось целесообразным отметить ниже.

Во-первых, начиная со второй половины XX века, особую обеспокоенность стала вызывать проблема загрязнения водной среды пластиковым мусором, и ее актуальность в XXI веке значительно выросла, н-р, [Thompson R.C. et al. 2004; Schmid C. et al. 2021]. Уровень объемов пластиковых отходов, выброшенных в океан, представлен на Рис. 4.1.

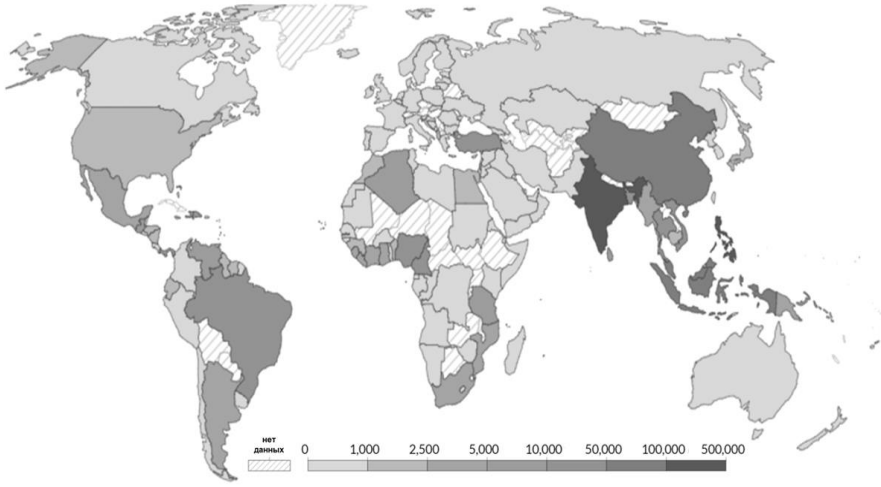



Рис. 4.1. Пластиковые отходы, выброшенные в океан, по странам мира, тонн, 2019 [Our World in Data]

Если сначала определенные кусочки пластика стали обнаруживали в желудках морских птиц и в телах других морских обитателей, а также в прибрежных зонах, то после впечатляющей публикации Ричарда Томпсона с соавторами в журнале Science [Thompson R.C. et al. 2004] в научной литературе стал активно использоваться термин «микропластик». Эти авторы изучили загрязнения морской среды особым пластиковым мусором, который обладает фактически микроско-

пическими размерами, присутствует в донных отложениях и весьма устойчив к биодеградации. Более того, в модельных экспериментах было показано, что многие морские обитатели способны поглощать этот пластик вместе с пищей. Таким образом, стало очевидным, что загрязнение микропластиком морских вод представляет собой серьезную глобальную экологическую проблему.

В настоящее время термином «микропластик» обозначают любые пластиковые частицы диаметром от 3 мм до 5 мм, а кроме этого выделяют «нанопластик» – пластиковые частицы диаметром от 1 до 100 или 1000 нм [Jiang B. et al. 2020; Schmid C. et al. 2021]. Не вызывает сомнений то, что эти загрязнители образуются из самых разных пластиковых промышленных и бытовых отходов, которые, как результаты антропогенной деятельности, присутствуют в множестве экосистем.

В настоящее время, несмотря на значительные усилия по предотвращению накопления микропластика и нанопластика в морских водах (н-р, по [Schmid C. et al. 2021]), распространение этих загрязнителей стремительно продолжается [Shim W.J., Thomposon R.C. 2015; Koelmans A.A. et al. 2019; Choi J. et al. 2022]. В частности, высокая актуальность указанной проблемы основана на сведениях о практически повсеместном присутствии микропластика: в морской, речной и озерной воде, в грунтовых водах, в водопроводной воде, в бутилированной питьевой воде [Koelmans A.A. et al. 2019; Jiang B. et al. 2020; Zhang Y. et al. 2022]. Показано, что микропластик и нанопластик уже попадают и в организм человека из питьевой воды, многих пищевых продуктов, а также, возможно, даже с вдыхаемым воздухом [Yong C.Q.Y. et al. 2020; Prata J.C. et al. 2020; Zhang Y. et al. 2022].

Десятки авторов описывали в модельных и природных условиях токсические эффекты микропластика / нанопластика из полиамида, полистирола, полиэтилена, поликарбоната и др. у некоторых рыб с нарушениями определенных физиологических функций, н-р, [Barboza L.G.A. et al. 2019; Yong C.Q.Y. et al. 2020; Huang J.N. et al. 2022]. В частности, у рыб отмечалось достоверное повышение перекисного окисления липидов в головном мозге, мышцах и других тканях, а также повышенная активность ацетилхолинэстеразы в головном мозге. Отмечалось также повышение в головном мозге концентрации дофамина и некоторых других нейротрансмиттеров. По результатам модельных экспериментов на мышах сообщалось о возможном воздействии микропластика / нанопластика на микробиоту кишечника млекопитающих, а также о клеточной и метаболической токсичности этих загрязните-

лей [Li B. et al. 2019; Yong C.Q.Y. et al. 2020; Liu Z. et al. 2022]. Так, недавно было показано, что частицы полистирольного микропластика у самок мышей могут накапливаться в сердце, печени, селезенке, легких, почках, головном мозге, кишечнике, матке, яичнике и крови, вызывая при этом токсическое воздействие на репродуктивную систему [Liu Z. et al. 2022]. Вместе с тем отмечается, что многие патофизиологические аспекты острого и хронического воздействия микропластика / нанопластика на организмы модельных млекопитающих всё ещё нуждаются в дальнейшем изучении.

Естественно, что особое внимание и интерес вызывают вопросы, связанные с воздействиями микропластика / нанопластика на человека. Так, только за 2021 и 2022 г. с ключевыми словами «microplastics + human» по материалам БД PubMed было опубликовано 602 и более 900 статей, соответственно. Так, в обзоре Ageel H.K. et al. (2022) по результатам анализа более сотни публикаций было сделано заключение, что частицы микропластика / нанопластика могут попадать в организм человека не только с водой и пищей, но и за счет вдыхания загрязненного воздуха внутри помещений. Более того, на основе ряда токсикологических данных можно думать, что мелкие частицы (<20 мкм) способны вызывать окислительный стресс и воспаление, в то время как частицы <5 мкм поглощаются клетками и накапливаются в различных органах. Ageel H.K. et al. (2022) составили обобщенную схему, отражающие современные представления об этих процессах в организме человека (Рис. 4.2.).

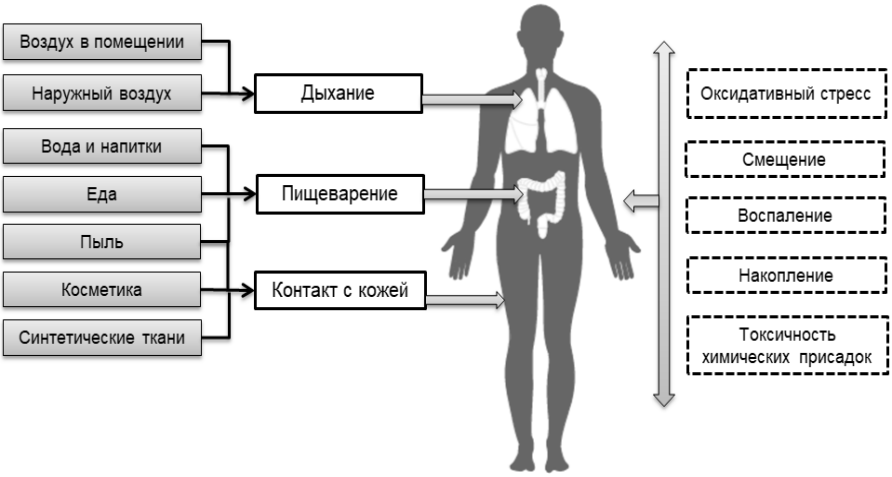



Рис. 4.2. Обобщенная схема, отражающая современные представления об воздействии микропластика на организм человека, по [Ageel H.K. et al. 2022]

В недавних обзорах ряда авторов обсуждаются механизмы токсического действия микропластика / нанопластика и, в частности, выражается озабоченность по поводу возможного выщелачивания токсичных химических веществ, используемых в качестве добавок к пластикам (н-р, пластификаторов и антипиренов), н-р, [Amobonye A. et al. 2021; Ebrahimi P. et al 2022; Ageel H.K. et al. 2022]. При этом все эти авторы указывают на необходимость дальнейших исследований указанной проблемы, чтобы обеспечить базу знаний, необходимую для создания нормативных актов по защите здоровья человека и окружающей среды от микропластика / нанопластика.

Вместе с тем не вызывает сомнений то, что эти загрязнители образуются из самых разных пластиковых промышленных и бытовых отходов, которые, как результаты антропогенной деятельности, присутствуют во множестве экосистем. Кроме того, по существующим представлениям микропластик в окружающей среде может сохраняться долгие годы из-за высокой химической инертности и резистентности к биодеградации, н-р, [Shim W.J., Thomposon R.C. 2015; Koelmans A.A. et al. 2019; Choi J. et al. 2022].

О впечатляющем росте внимания к данной проблеме наглядно свидетельствуют показатели публикационной активности в течение пяти лет 2018-2022 гг., показанные на Рис. 4.3., которые отражают материал, имеющийся в БД ScienceDirect.

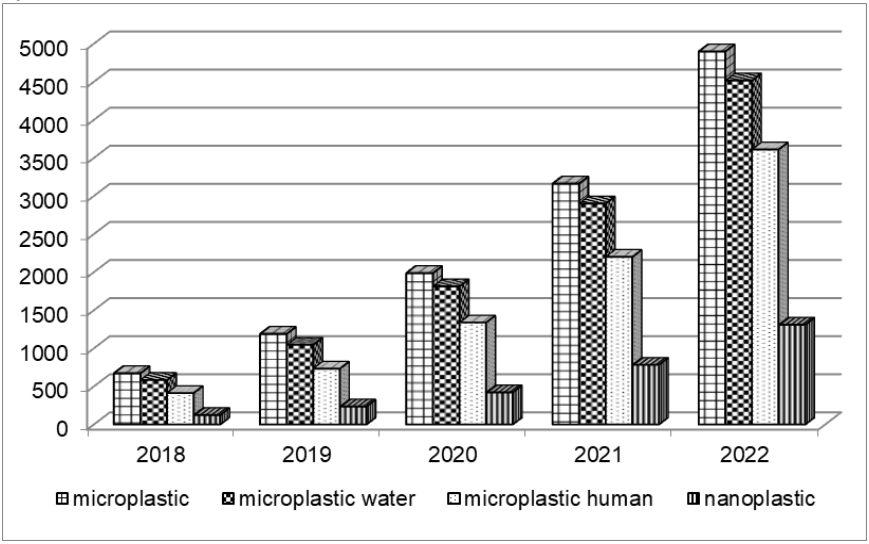



Рис. 4.3. Динамика публикационной активности за пятилетний период 2018-2022 гг., по [БД ScienceDirect]

Как видно из Рис. 4.3., за указанный пятилетний период произошел практически беспрецедентный рост количества ежегодных публикаций. Так, количество работ с ключевым словом «microplastic» увеличилось более чем в семь раз (с ~670 в 2018 г. до ~4900 в 2022 г.). Ещё большие темпы роста наблюдались для статей с ключевым словом «nanoplastic», практически на порядок (от 125 в 2018 г. до ~1300 в 2022 г.)

Имеются основания считать, что биоэкономика и биоинженерия могут оказать целенаправленное влияние на ситуацию с накоплением микропластика / нанопластика.

Во-первых, поскольку были обнаружены способности у некоторых насекомых, бактерий и грибов поглощать синтетические полимеры и превращать их в экологически безопасные соединения углерода, началась активная работа по созданию соответствующих эффективных технологий, н-р, [Amobonye A. et al. 2021; Miri S. et al. 2022; Yeom S.J. et al. 2022]. В частности, отмечалось, что последние биотехнологические достижения, такие как биостимуляция, биоаугментация и ферментативная биодеградация, могут найти применение для удаления микропластика. Хотя по этому направлению ещё предстоит много сделать для выхода на крупномасштабный уровень, некоторые авторы при рассмотрении существующих трудностей пишут с определенным оптимизмом о возможности их преодоления. Например, очень образно текущую ситуацию характеризует название одной из цитированных выше статей – «Биодеградация микропластика: лучше поздно, чем никогда» [Miri S. et al. 2022].

Во-вторых, существенное значение для рассматриваемой проблемы может оказать биоинженерия (а затем и биоэкономика), решая задачи по созданию биоразлагаемых полимеров и постепенной замене ими повсеместно распространенного обычного синтетического пластика, н-р, [Emadian S.M. et al. 2017; Polman E.M.N. et al. 2021; Lim B.K.H., Thian E.S. 2022].

Уже в первой декаде XXI века производство биоразлагаемых полимеров рассматривалось как многообещающий путь к решению проблемы внешнесредового загрязнения пластиковым мусором [Tokiwa Y. et al. 2009]. Такие материалы (биопластики) получали из возобновляемого сырья, тем самым сокращая выбросы парниковых газов и характеризовали, как безвредные для окружающей среды. Отмечалось, что использование биоразлагаемых пластмасс имеет ряд преимуществ, по сравнению с пластмассами, изготовленными из нефти. Биопластики оказались способными повышать плодородие почвы, а

также снижать затраты на управление отходами и, как оказалось, они могут быть переработаны в полезные метаболиты (мономеры и олигомеры) микроорганизмами и ферментами [Tokiwa Y. et al. 2009].

Так, уже несколько десятилетий в качестве заменителей синтетических пластиков используют различные соединения, относящиеся к группе полигидроксиалканоатов («polyhydroxyalcanoates, PHA»), н-р, [Nagarajan D. et al. 2021; Palmeiro-Sánchez T. et al. 2022]. В настоящее время показано, что PHA составляют структурно и функционально разнообразную группу запасных полимеров, синтезируемых многими микроорганизмами, в том числе бактериями и археями (*Cupriavidus necator*, *Haloarchaea*, рекомбинантные штаммы *Escherichia coli*, некоторые галофильные экстремофилы и др.) [Nagarajan D. et al. 2021; Simó-Cabrera L. et al. 2021]. Считается, что PHA синтезируются специализированными полимеразами, которые используют различные мономеры, образующиеся в ходе клеточного метаболизма. В физиологических условиях запасные PHA деполимеризуются в клетках микробными PHA-деполимеразами для получения энергии [Nagarajan D. et al. 2021]. Присутствием этих ферментов в природных нишах объясняют и способность к деградации соответствующих биопластиков.

Для биоэкономики PHA со средней длиной цепи (mcl-PHA, характеризующиеся разветвленными мономерными цепями C6-C14) обычно продуцируются штаммами *Pseudomonas* и считаются перспективными материалами с термопластичными и эластомерными свойствами (термоэластомерами) [Tortajada M. et al. 2013].

Известно также, что mcl-PHA могут быть дополнительно модифицированы путем введения функциональных групп в боковые цепи. Такие «функционализированные» PHA получают либо путем использования структурно родственных субстратов, подвергнутых бета-окислению, либо с помощью специфических штаммов, способных превращать сахара или глицерин в ненасыщенные PHA *de novo*. «Функционализированные» mcl-PHA обеспечивают получение биопластика с модифицированными механическими и термическими свойствами, которые расширяют возможности его применения в разных областях, таких как биомедицина [Tortajada M. et al. 2013].

Микроорганизмы, способные синтезировать PHA и другие виды биопластика, рассматриваются как подходящие модели для разработки стратегий, в рамках которых их можно использовать в качестве клеточных фабрик [Jers C. et al. 2019; Simó-Cabrera L. et al. 2021; Foong C.P. et al. 2022]. При этом особый интерес вызывают так называемые галоархеи, поскольку некоторые виды этих микроорганизмов оказа-

лись способными продуцировать в значительных концентрациях соединения, относящиеся к группе PHA [Simó-Cabrera L. et al. 2021]. Так, было показано, что выращивание определенных галоархей и в экспериментальном, и в промышленном масштабе обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с другими продуцентами биопластика. Недавно Simó-Cabrera L. et al. (2021) даже представили протоколы производства / анализа биопластиков с использованием галоархей в промышленных масштабах с получением ряда ценных продуктов и позволяющим сводить к минимуму загрязнение окружающей среды пластмассами, изготовленными из нефти.

Среди наиболее многообещающих представителей PHA значительное внимание уделяется полигидроксибутирату, н-р, [McAdam B. et al. 2020; Palmeiro-Sánchez T. et al. 2022]. Показано, что этот биосовместимый и нетоксичный полимер синтезируется и накапливается в специализированных бактериальных штаммах. Следует отметить, что у полигидроксибутирата обнаружены желательные термопластические и механические свойства, благодаря которым он уже находит применение в различных сферах человеческой деятельности, включая биомедицину, производство тонких химикатов, доставку лекарств, упаковку и сельское хозяйство [Nagarajan D. et al. 2021; Simó-Cabrera L. et al. 2021]. При этом полигидроксибутират может подвергаться биоразложению в определенных активных биологических средах, из-за чего некоторые авторы считают его потенциально возможной заменой нефтехимических полимеров, в частности, таких как полиэтилен высокой плотности [McAdam B. et al. 2020]. Однако, пока ещё сохраняются высокие производственные затраты, сложность технологии производства и трудности, связанные с последующей переработкой полигидроксибутирата, что в совокупности ограничивает его роли в биоэкономике и присутствие на рынке.

С конца XX века в интересах биоэкономики и биомедицины исследуются в качестве биоразлагаемых пластиков и полилактиды (polylactide, PLA) – полимеры молочной кислоты (2-гидроксипропановой кислоты) и различные их производные [Tsuji H. 2005; Tokiwa Y. et al. 2009; Fitzgerald R. et al. 2018; Terroba-Delicado E. et al. 2022]. PLA характеризуют как биосовместимые, термопластичные полиэфиры, сырьем для производства которого служат продукты сельского хозяйства, такие как кукуруза, сахарный тростник и др. Структурная формула PLA приведена на Рис. 4.4.

Уже несколько десятилетий PLA и его сополимеры с другими соединениями широко используются в биомедицине в качестве хирур-

гических нитей, различных имплантов и штифтов [Tsuji H. 2005; Fitzgerald R. et al. 2018], а также для создания фармпрепаратов, которые содержат парентерально вводимые лекарства длительного действия [Lim Y.W. et al. 2022]. Кроме того, эти биопластики находят применение в пищевой промышленности (н-р, [Marano S. et al. 2022]), в качестве одноразовой, биоразлагаемой посуды, пищевых упаковок и т.д.

Имеются предложения по использованию в качестве биопластика полимеров 3-гидроксипропановой кислоты (3-HP), которую характеризуют как ценное базовое химическое вещество с высоким спросом на мировом рынке, н-р, [Jers C. et al. 2019; Zhao P., Tian P. 2021; Nguyen-Vo T.P. et al. 2022]. 3-гидроксипропановая кислота является β-гидрооксикислотой – изомером выше отмеченной молочной кислоты (2-гидроксипропановой кислоты, α-гидрооксикислоты).

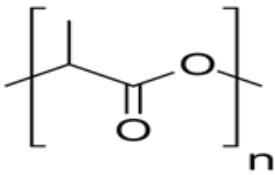


Рис. 4.4. Структурная формула полилактида

3-HP представляет существенный интерес для биоэкономики, поскольку это соединение можно производить из возобновляемых ресурсов и использовать в качестве сырья при промышленном производстве акриловой кислоты, ее многочисленных производных и других продуктов.

Установлено, что различные микроорганизмы обладают природными способностями к биосинтезу 3-HP. Это позволило на данной основе методами биоинженерии создать штаммы – продуценты из *E. coli, Saccharomyces cerevisiae, Klebsiella pneumoniae* и др. [Jers C. et al. 2019; Zhao P., Tian P. 2021; Nguyen-Vo T.P. et al. 2022]. Эти и другие созданные штаммы начинают использовать как клеточные фабрики для производства 3-HP. Однако мнению выше цитированных авторов производство 3-HP на действующих промышленных заводах нуждается в дальнейшей оптимизации, поскольку пока не достигает уровней, необходимых для удовлетворения запросов биоэкономики.

Ведущиеся разработки связывают с поисками новых подходов для введения гетерологичных метаболических процессов биосинтеза 3-HP, для обеспечения точного контроля экспрессии целевых генов, рациональной инженерии ферментов и перенаправления потока углерод-содержащих метаболитов на основе прогнозов *in silico* [Jers C. et al. 2019; Zhao P., Tian P. 2021; Nguyen-Vo T.P. et al. 2022]. Так недавно Nguyen-Vo T.P. et al. (2022) предложили несколько стратегий для пре-

одоления существующих трудностей. Эти предложения были ориентированы на стимулирование роста штаммов-продуцентов, оптимизацию условий ферментации, построение генных цепей для облегчения торможения по принципу обратной связи и привлечение РНК-полимераз для сверхэкспрессии ключевых ферментов, которые, в свою очередь, усиливают рост клеток и продукцию 3-HP.

В качестве одного из подходов, позволяющего снизить себестоимость производства биоразлагаемых пластиков, предлагалось использовать совмещение данной задачи с получением других ценных химических веществ. Так, было продемонстрировано успешное совместное производство представителей PHA с аминокислотами, некоторыми белками, спиртами, водородом, биосурфактантами, экзополисахаридами и другими продуктами [Li T. et al. 2017].

Представляется важным отметить, что многие авторы определяют термин «биоразложение» как процессы минерализации органического материала микроорганизмами (н-р, грибами, археями и бактериями), н-р, [Emadian S.M. et al. 2017; Polman E.M.N. et al. 2021; Lim B.K.H., Thian E.S. 2022]. Это в конечном итоге должно приводить к образованию в аэробных условиях конечных продуктов – воды и углекислого газа, который является парниковым газом. Однако в случае неполной минерализации происходит, так называемая, биотрансформация, в результате которой образуются различные органические метаболиты или продукты трансформации, пригодные для использования в экономике замкнутого цикла (экономика, основанная на возобновляемых ресурсах, «безотходная», циркулярная), н-р, [O'Connor K.E. 2021; Terroba-Delicado E. et al. 2022].

Таким образом, в настоящее время разработано несколько стратегий и соответствующих биотехнологий, которые позволяют надеяться, что на основе биоэкономики в ближайшей перспективе можно будет преодолеть многие проблемы, связанные с антропогенным загрязнением окружающей среды и, в частности, с загрязнениями водной среды пластиковым мусором.

В связи с глобальной стратегией защиты окружающей среды представляется необходимым коснуться ещё и целого комплекса важных проблем, связанных с необходимостью очистки сточных вод, которые в свою очередь являются причинами наблюдаемого загрязнения водной среды, н-р, [Duque A.F. et al. 2021; Basili M. et al. 2021; Usmani Z. et al. 2022].

За весь период развития биоэкономики уже были предприняты огромные усилия по созданию эффективных очистных технологий,

позволяющих отделять загрязнения сточных вод и даже превращать их в ценные ресурсы. В недавнем обзоре Duque A.F. et al. (2021) обобщили результаты применения некоторых подходов и соответствующих технологий, используемых в пилотных и полномасштабных установках для обеспечения процесса очистки сточных вод и получения из них полезных ресурсов. Так, отмечено, что из сточных вод помимо очищенной воды можно получать биомассу, энергию, летучие жирные кислоты, полигидроксиалканоаты, экзополимерные вещества и др. Особое внимание уделено условиям, касающимся повторного использования воды, и повышению ценности извлекаемых ресурсов.

Ряд наглядных примеров этого приведен в обзоре Usmani Z. et al. (2022), посвященном изучению перспектив применения подходов экономики замкнутого цикла в молочной промышленности. Показано, что функционирование данной отрасли сопровождается образованием различных отходов, поступающих в сточные воды. В результате в сточных водах появляются в значительных количествах компоненты богатые питательными веществами, а также представляющие интерес органические и неорганические вещества. Более того, из приведенных материалов следует, что в настоящее время происходит устойчивое повышение ценности молочных отходов и что для их использования применяются существующие биотехнологии, основанные на микробной биоинженерии. Как следствие, аэробная и анаэробная очистка молочных отходов с помощью микроорганизмов может быть устойчивым и экологичным способом производства биоудобрений, биотоплива, энергии и других продуктов, реализуемым в рамках задач биоэкономики.

Соотношение и биодоступность питательных веществ, присутствующих в сточных водах, рассматриваются как важные параметры, связанные с производством биомассы водорослей [Renuka N. et al. 2021]. Так, было показано, что использование местных водорослей и консорциумов на основе водорослей с другими микроорганизмами является наиболее перспективным подходом для повышения эффективности извлечения питательных веществ и производства биомассы в опытно-промышленных операциях.

Как следствие, был проведен анализ потенциальных преимуществ производства биомассы из водорослей, а также возобновляемого биотоплива и связывания $CO_2$ с использованием сточных вод в разных странах на основе имеющихся данных об образовании сточных вод и предполагаемом содержании питательных веществ [Renuka N. et al. 2021]. Оказалось, что для 5-10% замены ископаемой нефти

биотопливом из водорослей потребуется ~952-1903 млрд. $м^3$ воды, 10-21 млрд тонн азота и 2-4 млрд тонн фосфорных удобрений. Соответственно, авторы пришли к заключению о том, что сочетание очистки сточных вод и производства биомассы водорослей кажется наиболее устойчивым вариантом с потенциальными глобальными преимуществами очистки сточных вод за счет повторного использования питательных веществ и связывания углекислого газа.

Важно отметить также, что сточные воды, несущие различные загрязняющие вещества из сельскохозяйственных, промышленных и городских районов, попадают в реки, что делает последние главным источником загрязнения прибрежной морской среды, н-р, [Basili M. et al. 2021]. Эти авторы представили описания состава микробного сообщества в морской воде и отложениях, собранных перед устьем рек Тронто, Кьенти и Эзино – трех итальянских рек с разным уровнем загрязнения, которые впадают в северо-центральную часть Адриатического моря. При этом были обнаружены и измерены относительные количества микробных загрязнителей, включая, как традиционные фекальные индикаторы, так и альтернативные показатели загрязнителей, связанных со сточными водами.

С помощью специального алгоритма FORENSIC, проводилось определение человеческих источников микробного загрязнения. Было показано, что морская вода и отложения содержали многочисленные потенциально патогенные бактерии, в основном фекальные и связанные со сточными водами. В образцах, собранных перед устьем Тронто, оказался самый высокий уровень загрязнения, что, вероятно, связано именно со сточными водами.

Таким образом, в данном исследовании было подтверждено, что именно реки переносят патогенные бактерии в прибрежные воды. Цитированные авторы считают, что следует использовать полученные данные для обнаружения микробных загрязнителей и определения их источников с целью лучшего понимания путей и роли сбросов сточных вод в море [Basili M. et al. 2021].

В целом, можно констатировать, что в настоящее время для решения проблем очистки сточных вод и загрязнений водных источников предлагаются и продолжают разрабатываться соответствующие биотехнологии, которые вносят свой вклад в развитие биоэкономики [Ouyang J. et al. 2020; Stávková J., Maroušek J. 2021; Zat T. et al. 2021].

## 4.2. Пути к решению проблем накопления агропромышленных и твердых бытовых отходов, место биоэкономики

Многими авторами отмечается, что современное общество постоянно производит значительные количества агропромышленных и твердых бытовых отходов, объемы которых быстро увеличиваются и вызывают серьезные экологические проблемы, н-р, [Lou Z. et al. 2017; Nanda S., Berruti F. 2021; Zhu K. et al. 2021; Yaashikaa P.R. et al. 2022].

Этой проблеме и технологиям переработки агропромышленных отходов посвящено множество публикаций различных авторов, работающих как в развитых, так и в развивающихся странах. Особое внимание было обращено на сельскохозяйственные отходы, которым посвящались тысячи статей ежегодно в период 2018-2022 гг. В качестве примера на Рис. 4.5. приведены общие показатели двух групп публикаций по БД ScienceDirect.

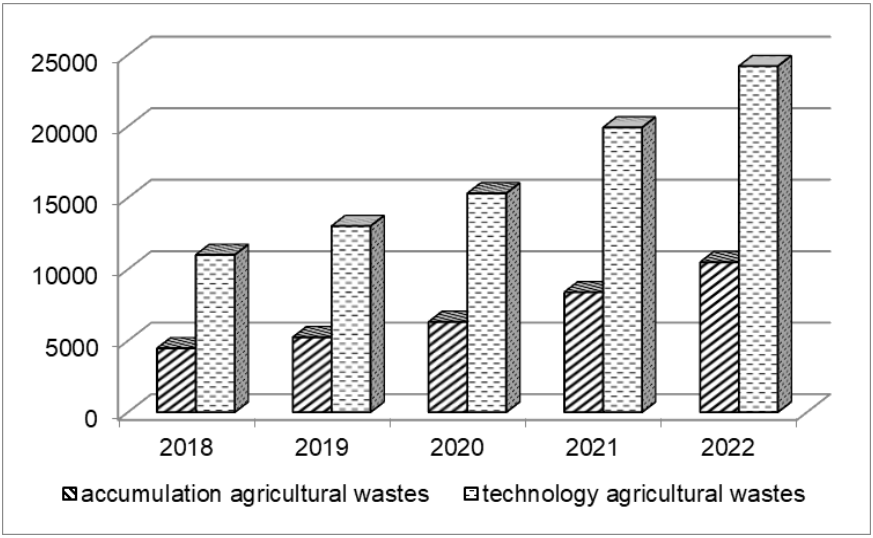



Рис. 4.5. Динамика публикационной активности за пятилетний период 2018-2022 гг. [БД ScienceDirect]

Как следует из представленных данных за указанный период ежегодное количество публикаций, связанных с накоплением сельскохозяйственных отходов (по ключевым словам «accumulation agricultural wastes») увеличилось с 4470 в 2018 г. до 10490 в 2022 г., т.е. в ~2,3 раза. Примерно такой же показатель роста (в 2,2 раза) оказался и для публикаций о технологиях для сельскохозяйственных отходов (по ключевым словам ««technology agricultural wastes»).

Известно, что сельскохозяйственные отходы характеризуются высоким содержанием органических веществ, которые могут быть превращены в биотопливо и стать потенциальными субстратами для производства разнообразных побочных продуктов с добавленной стоимостью, н-р, [Jaffur N. et al. 2021; Srivastava R.K. et al. 2022; Chilakamarry C.R. et al. 2022]. Цитированные работы и множество других публикаций, появившиеся с началом третьей декады XXI века по созданию и промышленному использованию технологий для получения биотоплива из сельскохозяйственных отходов, свидетельствуют о сохранении высокой актуальности данной проблематики в настоящее время.

Поскольку общие подходы и ряд биотехнологий, используемых для преобразования в биотопливо биомасс с высоким содержанием крахмала, лигноцеллюлозы и других углеводов, уже были рассмотрены в главе 2, ниже представляется целесообразным отметить только некоторые из достижений последних лет, связанные с переработкой сельскохозяйственных отходов.

Среди этих достижений представляется важным отметить технологии так называемого гидротермального сжижения, н-р, [Jain A. et al. 2016; Cao L. et al. 2017]. Они получили значительно развитие во второй декаде XXI века и стали активно использоваться для утилизации отходов сельского и лесного хозяйства.

Гидротермальное сжижение представляет собой термохимическую технологию обработки лигноцеллюлозной биомассы, которая уже нашла применение для производства, так называемого «грубого биомасла» (bio-crude oil) и ряда других продуктов [Tekin K. 2015; Jain A. et al. 2016; Cao L. et al. 2017; Liu Q. et al. 2021; Zhou X. et al. 2022]. Для достижения результатов лигноцеллюлозу обычно деполимеризуют в специально созданных условиях, в присутствии растворителя и при температуре от умеренной до высокой (200-550°C).

Считается, что технология гидротермального сжижения обладает несколькими преимущества по сравнению с другими. Во-первых, она не требует предварительной термической сушки и, таким образом, обеспечивается снижению затрат при использовании влажного сырья [Yang L.X. et al. 2016]. Во-вторых, в качестве реакционной среды и реагента используется горячая вода под давлением. Таким образом, другие химические вещества не нужны, и все процессы характеризуются как универсальные и безвредные для окружающей среды [Tekin K. 2015].

Схематически типичные процессы, которые реализуются при гидротермальном сжижении лигноцеллюлозной биомассы и приводят к получению грубого биомасла, а также биогаза, биоуголя и набора водорастворимых веществ показаны на Рис. 4.6., по [Jain A. et al. 2016; Cao L. et al. 2017; Fan Y. et al. 2022].

Далее очищенные биомасла могут быть использованы в качестве топлива для горелок, стационарных дизельных двигателей, турбин и котлов [Tekin K. 2015; Duan P.G. et al. 2016]. Считается, что полученные биомасла после дополнительной переработки могут дать транспортное топливо (дизельное топливо и бензин) и ценные продукты, включая ароматические соединения, полимеры, асфальт и смазочные материалы [Duan P.G. et al. 2016; Cao L. et al. 2017].

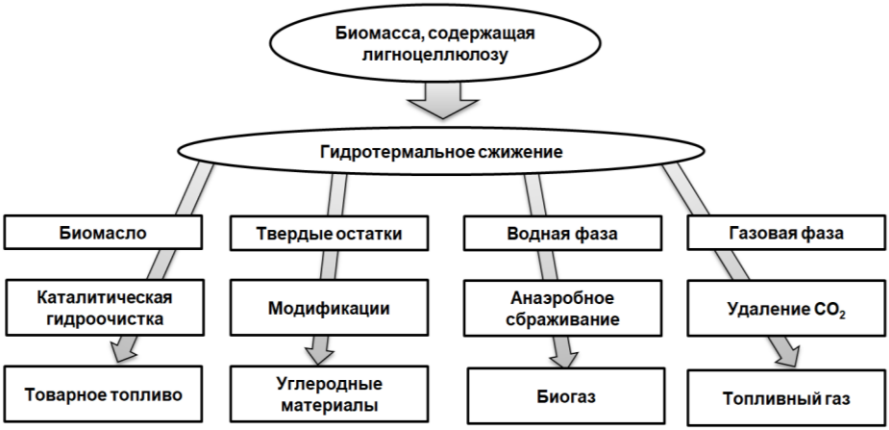



Рис. 4.6. Схема процессов получения разных видов биотоплива и побочных продуктов, основанных на гидротермальном сжижении лигноцеллюлозной биомассы, по [Jain A. et al. 2016; Cao L. et al. 2017; Fan Y. et al. 2022]

В начале третьей декады XXI века появилось еще несколько модификаций технологий гидротермального сжижения, н-р, [Liu Q. et al. 2021; Fan Y. et al. 2022; Zhou X. et al. 2022]. Предложенные модификации предусматривали определенную предобработку сырья и использование различных катализаторов, что позволяло ускорить процессы преобразования и увеличить выход конечных продуктов.

Естественно, что особого внимания заслуживают многочисленные работы посвященные созданию биотехнологий для получения полезных побочных продуктов при переработке агропромышленных отходов, н-р, [Schievano A. et al. 2009; Peng L. et al. 2023]. Открывающиеся возможности переработки отходов суммированы на Рис. 4.7.

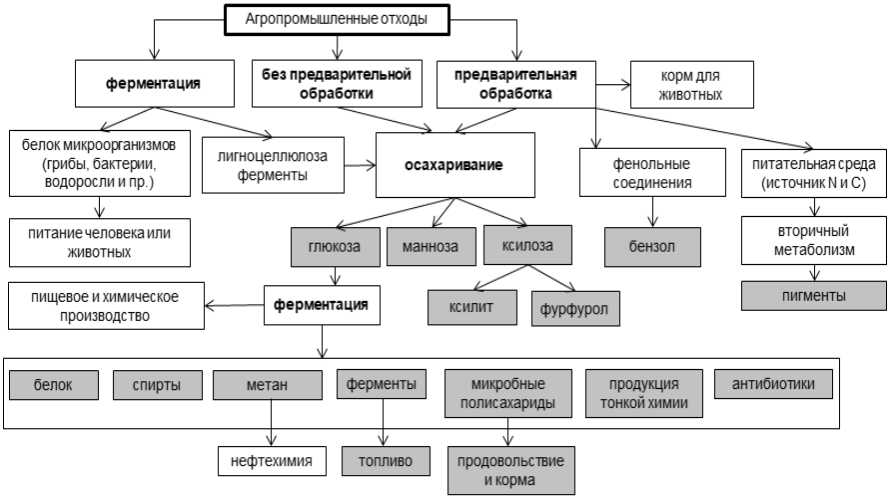



Рис. 4.7. Продуктовые возможности и технологии переработки агропромышленных отходов, по [Sadh P.K. et al. 2018; Lopes F.C., Ligabue-Braun R. 2021]

Так, представляется важным отметить, что недавно появилось сообщение о возможности переработки агропромышленных отходов, таких как зола сахарного тростника и другие, в цемент для создания устойчивого и экологически чистого бетона [Bheel N. et al. 2022]. В этой работе было показано, что комбинированное воздействие отходов сельскохозяйственного производства способно повлиять на характеристики такого бетона, проявляющиеся увеличением прочности на сжатие и растяжение.

Еще одним перспективным примером технологий, предназначенных для переработки сельскохозяйственных отходов в полезные побочные продукты, могут быть работы по созданию биокомпозитов из мицелиев, выращенных на различных субстратах из остаточных побочных продуктов сельского хозяйства (рисовой и кукурузной соломы, а также опилок), н-р, [Kuribayashi T. et al. 2022; Peng L. et al. 2023]. В результате были получены новые биоразлагаемые материалы, которые способны успешно соперничать с широко распространенными упаковочными материалами из вспененного полистирола. Как следствие, ожидается, что производство и использование подобных биокомпозитных мицелярных материалов будет позитивно влиять на окружающую среду.

Обсуждаются и другие подходы, основанные на результатах изучения влияния сельскохозяйственных отходов на бактериальное

сообщество почвы, а также на прямые выбросы газов $CO_2$ и $N_2O$ [Anastopoulos I. et al. 2019]. Авторы сравнивали необработанные почвы с почвами, получившими одинаковое количество соединений азота (100 мкг/г почвы) в виде аммиачной селитры или органических сельскохозяйственных отходов.

Напротив, сельскохозяйственные отходы стимулировали накопление $CO_2$, а также рост групп так называемых копиотрофных бактерий. Авторы отметили, что, прямые выбросы $N_2O$ из почвы не связаны с плотностью сообщества микроорганизмов – денитрификаторов. В итоге было сделано заключение о том, что использование сельскохозяйственных отходов может стать частью стратегии, направленной на их прямое применение в сельскохозяйственных экосистемах с целями сокращения выбросов $N_2O$. Примеры ежегодных объемов образования агропромышленных отходов представлены на Рис. 4.8.

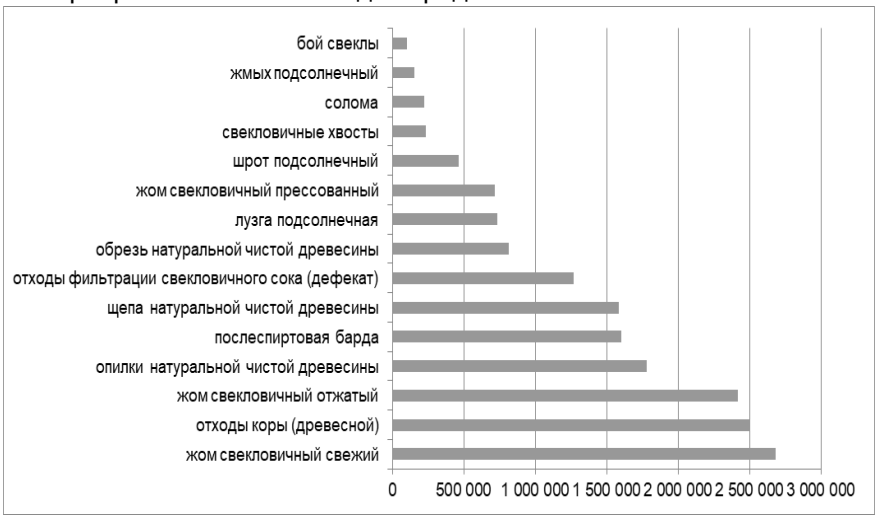



Рис. 4.8. Образование отходов, тонн, 2021, по [Росприроднадзор, форма 2-ТП]

Регистрируемое в XXI веке увеличение образования и накопления твердых бытовых (коммунальных) отходов (ТБО, ТКО), которое происходит с угрожающей скоростью и в глобальном масштабе, обычно связывают с ростом населения и быстрой урбанизацией [Nanda S., Berruti F. 2021; Khan A.H. et al. 2022; Ren Y. et al. 2022].

Необходимость утилизации ТБО ставит ряд серьезных вопросов перед развитыми и развивающимися государствами. Задержки при решении этих вопросов могут привести не только к локальным про-

блемам, но и к глобальным последствиям [Nanda S., Berruti F. 2021; Khan A.H. et al. 2022]. Соответственно, формирование и реализация эффективных стратегий обращения с ТБО, включая создание технологий для их эффективной переработки, рассматриваются как принципиально важные условия устойчивого развития общества.

Во второй и начале третьей декады XXI века специальные полигоны (часто в просторечье – свалки) остаются наиболее распространенными а, по мнению многих авторов, экономичными и удобными способами захоронения ТБО в большинстве стран мира, н-р, [Kundariya N. et al. 2021; Ren Y. et al. 2022; Кобылинская Е.Ю., Малкин В.Ю. 2022]. При этом установлено, что ТБО имеют весьма сложный состав, и сами полигоны должны обладать, соответственно, особыми техническими характеристиками, что делает их важными инженерно-техническими компонентами среды, выступающими в качестве конечных хранилищ различных бытовых и промышленных твердых отходов [Ren Y. et al. 2022; Coffin E.S. et al. 2023].

Площади полигонов (свалок) в разных странах составляют десятки тыс. км$^2$ и, в частности, по некоторым оценкам даже могут превышать сотни тыс. км$^2$ (например, в Южной Корее) [Кобылинская Е.Ю., Малкин В.Ю. 2022]. В РФ выделяют несколько групп твердых отходов по степени их влияния на окружающую среду [Кобылинская Е.Ю., Малкин В.Ю. 2022]:

- чрезвычайно опасные (не разлагаются и экосистема после них не восстанавливается);
- очень опасные (длительно разлагаются, экосистема восстанавливается более 30 лет после полного очищения от отходов);
- опасные (экосистема восстановится через 10 лет после уничтожения источника);
- малоопасные отходы (на восстановление баланса требуется 3 года);
- неопасные отходы (практически не нарушают экосистему).

При этом считается, что ТБО могут быть экономически значимым ресурсом для производства экологически чистого топлива, а также многих побочных продуктов, обладающих добавленной стоимостью, и, как результат, представляют значительный интерес для развивающейся биоэкономики, н-р, [Schievano A. et al. 2009; Vyas S. et al. 2022; Khan A.H. et al. 2022].

Вместе с тем, существуют (особенно в развивающихся странах) многие трудности на этом пути, включая обеспечение сортировки ТБО перед отправкой на полигоны или на специализированные заводы по

переработке мусора. В развивающихся странах уровни трудностей возрастают из-за высокой плотности населения и экономической нестабильности; как результат, неэффективное управление ТБО ведет к усугублению опасных экологических и социально-экономические последствий [Khan A.H. et al. 2022].

С другой стороны, в некоторых развитых странах разработаны эффективные стратегии обращения с твердыми отходами и технологии их переработки. Обычно в этих странах предпочтение отдается методам термической обработки и, в частности, так называемой газификации, которую характеризуют, как соответствующую концепции замкнутой биоэкономики, н-р, [Sajid M. et al. 2022; Khan A.H. et al. 2022]. Ярким примером может стать Швеция, достижения которой в области переработки отходов широко известны. Так, за 2021 г. в Швеции образовалось 4 962 тыс. тонн отходов, из которых 94 тыс. тонн опасных [Avfall Sverige]. Переработке биологическими методами подверглось 748 тыс. тонн (15,1%), с применением технологии анаэробного сбраживания образовано 30 ГВт/ч тепловой и электрической энергии, также газ, который может быть использован в качестве транспортного топлива. Остальная часть отходов, которая предполагалась к обработке биологическими методами, была преобразована компостированием с последующем получением плодородного грунта.

В настоящее время к ключевым технологиям преобразования отходов в энергию относят и традиционное термическое сжигание, и различные методы гидротермального сжигания [Nanda S., Berruti F. 2021; Khan A.H. et al. 2022]. Термохимическую обработку (н-р, пиролиз, и сжижение) предлагается сочетать с разными видами биологической обработки (н-р, анаэробное сбраживание и компостирование). Кроме того, испытываются альтернативные технологии газификации и различные катализаторы для этих технологий. Достоинства и особенности технологий, предлагаемых для преобразования отходов в энергию, систематически обсуждаются, чтобы способствовать направлению твердых отходов со свалок на перерабатывающие заводы н-р, [Sajid M. et al. 2022; Khan A.H. et al. 2022; Кобылинская Е.Ю., Малкин В.Ю. 2022].

При этом среди накапливающихся разнообразных отходов наиболее проблемными считаются твердые влажные органические отходы, которые необходимо утилизировать, но до утилизации их приходится транспортировать от мест образования и какое-то время хранить. Таким образом, до утилизации они могут превращаться в гнилостные органические вещества, часто выделяющие пахучие газы,

образующие жидкие стоки, меняющие свойства почвы, что ведет к ее деградации и заражению патогенами, н-р, [Lou Z. et al. 2017; Meena M.D. et al. 2019]. Как результат, появляются широко распространенные мусорные полигоны или свалки, занимающие значительные площади земли и активно выделяющие разнообразные парниковые газы, а также стоки, загрязняющие окружающую среду.

Имеются сведения о том, что подходы к решению данной проблемы путем сжигания таких отходов сопряжены со значительными затратами из-за их высокой влажности и необходимости предотвращать выбросы различных токсических веществ, включая диоксины и тяжелые металлы [Liang Y. et al. 2021; Xu D. et al. 2018].

В отдельных работах для указанной цели применялись технологии, созданные на основе определенных биологических процессов (компостирование и анаэробное сбраживание), но продукты компостирования влажных органических отходов часто содержали ионы тяжелых металлов и различные органические загрязнители, н-р, [Riaz L. et al. 2020].

В целом, несмотря на интенсивно ведущиеся работы по созданию и использованию эффективных подходов для управления ТБО, задачи, связанные с достижением экономического баланса оказывают серьезное влияние на стратегию и дизайн соответствующих биоэкономических программ. Особое значение при этом могут иметь региональные нормативные акты по обращению с отходами, поскольку их реализация приобретает принципиальный характер для практического решения проблем обращения с ТБО.

В нашей стране регистрировалось значительное накопление различных отходов в доковидный период, а об актуальности задач по их переработке убедительно свидетельствовали данные, приведенные в документах Министерства природных ресурсов и экологии РФ [постановление от 15.04.2014 № 326]. Более того, в соответствии с цитированным постановлением указывалось, что к 2020 г. потребуется увеличить объем переработки отходов в 2 раза, а к 2025 году – в 10 раз. При этом во второй декаде XXI века (доковидный период) в РФ регистрировалось образование порядка 60 млн. тонн ТБО, и из этого впечатляющего количества в хозяйственный оборот вовлекается только около 7-8% собираемых отходов [приказ от 14.08.2013 № 298]. Для улучшения ситуации был разработан федеральный проект «Комплексная система обращения с ТКО» [Минприроды РФ], который направлен на достижение к 2024 году долю обработки и утилизации ТКО в РФ 43,3 и 11,6 % соответственно.

Сведения о доле ТКО, направленных на обработку (сортировку), в рамках проекта «Комплексная система обращения с ТКО» по регионам РФ представлены на Рис. 4.9. При этом объем утилизированных ТКО путем их использования для производства электрической и/или тепловой энергии составил в РФ 19 896 тонн в 2021.

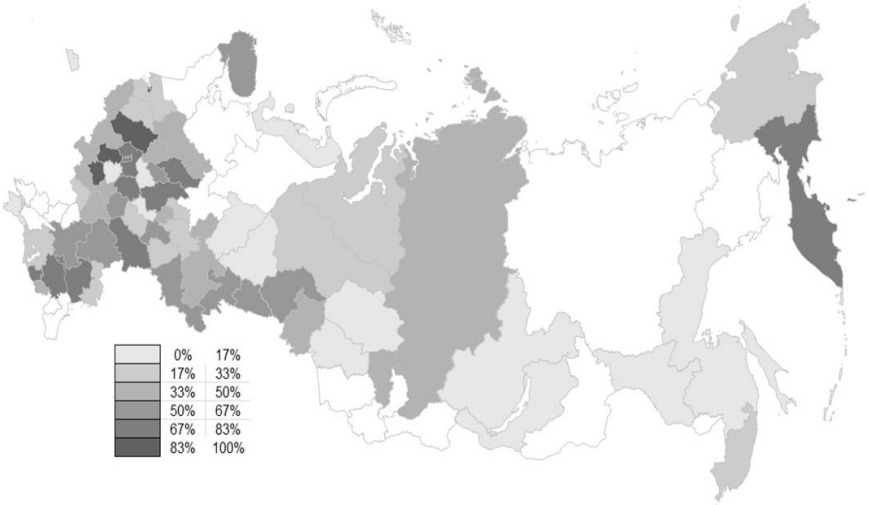



Рис. 4.9. Доля ТКО, направленных на обработку (сортировку), в общей массе образованных ТКО по регионам России, 2021, по [Росприроднадзор]

Одним из наиболее активно используемых практических подходов к утилизации органических отходов (в том числе твердых и влажных) в мире можно считать получение биогаза на так называемых биогазовых станциях, н-р, [Schievano A. et al. 2009; Schnürer A. 2016; Ruiz D. et al. 2018; Titova E.S. 2019; Selamawit M., Agizew N. 2022]. Биогаз в основном состоит из метана, который производится путем микробного разложения органического материала в анаэробных условиях.

На подобных биогазовых станциях в контролируемых условиях органические отходы перерабатываются в биогаз, который затем сжигается для производства тепловой энергии. Далее, тепловая энергия часто преобразовывается в электроэнергию. Кроме того, там же в качестве побочного продукта может быть получен богатый питательными веществами оставшийся материал, используемый в качестве биоудобрений.

Соответственно, типичная биогазовая станция обычно формируется таким образом, чтобы она была способна самостоятельно производить и газ, и тепло. Для этих целей в её состав включается до-

полнительное оборудование, которое функционирует и как источник электроэнергии (когенерационная установка) и обеспечивает получение из побочного продукта биоудобрений.

На Рис 4.10. в качестве примера представлена обобщенная схема, отражающая строение и особенности функционирования на примере одной из отечественных биогазовых станций, называемой «Лучки», которая принадлежит компании «АльтЭнерго» [ООО «АльтЭнерго»].

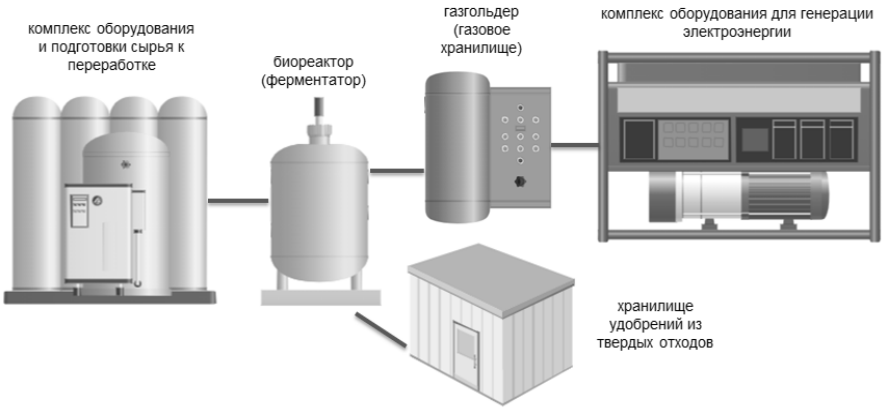



Рис. 4.10. Обобщенная схема, отражающая строение и особенности функционирования биогазовой станции «Лучки», по [ООО «АльтЭнерго» 2019; Titova E.S. 2019; Saracevic E. et al. 2019]

Как видно из Рис. 4.10., биогазовая станция «Лучки» состоит из пяти основных структурно-функциональных блоков, связанных друг с другом различными трубопроводами:

1) комплекса оборудования для сбора и подготовки сырья к переработке;

2) биореактора, представляющего собой ферментатор, в котором поддерживаются необходимые температурные и другие условия для переработки органических отходов в биогаз;

3) газгольдера – специального устройства для сбора полученного биогаза;

4) комплекса оборудования для сжигания биогаза с отведением тепла и генерацией электроэнергии;

5) комплекса оборудования для сбора и хранения получаемых биоудобрений.

Сходная структурная организация имеется и у многих других биогазовых станций [Ruiz D. et al. 2018; Капустина Т.П., Суржик Ю.А. 2018; Titova E.S. 2019].

Биогазовая станция «Лучки» компании «АльтЭнерго» расположена в селе Лучки Прохоровского района Белгородской области. Она начала работать в 2012 г., и вышла на проектную мощность в 2,4 МВт, а в феврале 2015 года её мощность достигла 3,6 МВт. И в том же году ООО «АльтЭнерго» реализовало технологическое присоединение биогазовой станции «Лучки» к электрическим сетям ОАО «МРСК Центра – «Белгородэнерго» [Акимова В.В. 2017; Titova E.S. 2019]. Теперь электроэнергии, вырабатываемой этой станцией, достаточно для обеспечения суточных нужд более 40 тыс. жителей, а кроме того, наряду с электроэнергией станция «Лучки» производит около 27 тыс. Гкал тепловой энергии, и в качестве побочного продукта – до 90 тыс. тонн биоудобрений [ООО «АльтЭнерго»].

Создание и деятельность биогазовой станции «Лучки» связаны развитием в Белгородской области во второй декаде XXI века специальной программы производства энергии из возобновляемых источников и выполнение целого комплекса соответствующих институциональных мероприятий, н-р, по [Акимова В.В. 2017; постановление от 25.04.2018 № 52].

Как следствие, на данной территории было реализовано несколько пилотных проектов и в частности, созданы региональный научный центр возобновляемых источников энергии, а также ООО «Региональная энергетическая компания», которая производит на станции «Байцуры» биогаз, перерабатываемый в электроэнергию. Были сформированы также необходимые производственные мощности, создана на базе «АльтЭнерго» распределительная энергетическая сеть Smart grid и осуществлялась поддержка квалифицированных генерирующих объектов. Кроме того, началась целевая подготовка кадров в области биоэнергетики на базе местных образовательных учреждений.

Совокупный объем отходов, образующихся в РФ, представлен на Рис. 4.11. (А), а динамика отходов по видам – на Рис. 4.11. (Б), преобладающая доля которых являются отходами органической природы. Имеющиеся в литературе исследования позволяют охарактеризовать структуру валового потенциала органических отходов (н-р, [Titova E.S. 2019]) и представляют интерес для изучения влияния отмеченных факторов на состояние окружающей среды, включая анализ перспектив их утилизации и потенциального снижения эмиссии $CO_2$.

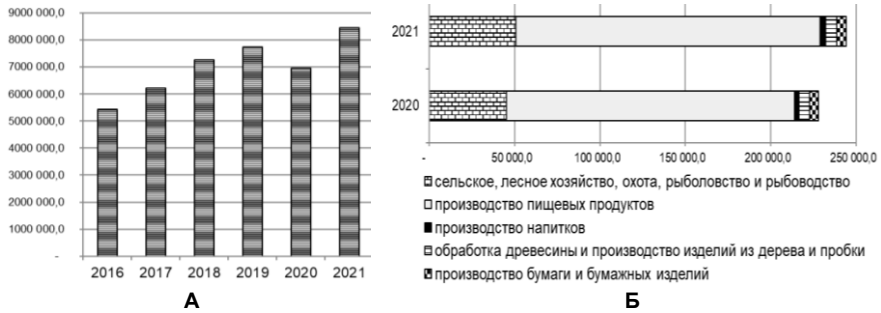



Рис. 4.11. Образование отходов производства и потребления в РФ, 2016-2021, тыс. тонн, 2021, по [Росстат]

### 4.3. Климатические изменения, парниковые газы и биоэкономика

По существующим оценкам, к середине двадцатого столетия в связи с интенсивной вырубкой лесов и большими потерями древесины, а также в результате качественных изменений в экономике и природопользовании, основой энергообеспечения стали запасы углеводородов (газа, нефти) и угля, н-р, [Pimentel D. 1992; Oeschger H. 1993; Koch C.A. et al. 2021]. Интенсивно развивающееся промышленное производство, строительство, транспорт, сельское хозяйство, а также интенсификация землепользования и лесного хозяйства в сочетании с растущим населением планеты стали оказывать значительное влияние на климат планеты, в частности, в виде потепления из-за «парникового» эффекта.

Уже в последней декаде XX века основной причиной «парникового» эффекта стали считать выбросы в атмосферу так называемых парниковых газов (greenhouse gases), состоящих из $CO_2$, метана, закиси азота и некоторых других соединений, которые образуются из природного газа, нефти и угля при разных видах антропогенной деятельности [Pimentel D. 1992; Oeschger H. 1993; Hansen J.E. et al. 1998]. Роли многих других факторов, способных влиять на «парниковый» эффект и вести к иным воздействиям на климат, продолжают активно изучаться в XXI веке, н-р, [Bonan G.B. 2008; Nazarenko L. et al. 2017; Koch C.A. et al. 2021; Cremona F. et al. 2022].

В 1992 году накопленные знания о роли парникового эффекта стали предметом анализа Межправительственной группы экспертов по изменению климата («Intergovernmental Panel on Climate Change»), по [Oeschger H. 1993]. Как результат, были представлены прогнозные модели, которые давали основания полагать, что, если потребление ископаемого топлива продолжится в существующих объемах, то гло-

бальная температура будет повышаться на 0,3 °С за десятилетие и это приведет к засухам, наводнениям, а штормы станут более частыми и сильными. Более того, следовало ожидать повышения уровня моря с серьезными последствиями для государств, располагающихся в прибрежных зонах [Lewis J. 1990; Oeschger H. 1993]. При этом были предложены и меры, которые могли бы стабилизировать парниковый эффект: энергосбережение, повышение энергоэффективности, переход на водород вместо углерода в качестве источника топлива и лесовосстановление.

Одним из результатов международных усилий в данном направлении стало подписание Рамочной конвенции Организации Объединенных Наций об изменении климата («United Nations Framework Convention on Climate Change») в Рио-де-Жанейро в 1992 г., что обеспечило возможности различным странам и международным организациям к скоординированной деятельности, способной остановить климатические изменения [Seki M., Christ R. 1995].

Как развитие Рамочной конвенции в 1997 году был принят международный Киотский протокол (The Kyoto Protocol to the United Nations Framework Convention on Climate Change). Содержание этого протокола и усилия, направленные на его реализацию, нашли отражение во множестве публикаций, н-р, [Schulze D.E. et al. 2000; Shine K.P. et al. 2005; Kim Y. et al. 2020]. Одним из ключевых положений стали обязательства по сокращению объемов парниковых выбросов в 2008-2012 годах на 5,2% по сравнению с уровнем 1990 года. Документ вступил в силу в 2005 году,

Далее фактически уже на старте и вскоре после него обнаружились сложности с использованием индикаторов, которые предлагались для получения оценок климатических изменений и анализа эффективности принимаемых мер, н-р, [Shine K.P. et al. 2005; Peters G.P., Hertwich E.G. 2008]. Так, по приводимым оценкам в первой декаде XXI века человечество из газа, нефти и угля продолжало получать порядка 80% всей вырабатываемой энергии, что сопровождалось соответствующими выбросами парниковых газов [Yu K.M. et al. 2008]. Кроме того, серьезное беспокойство вызывало неучастие США в Киотском протоколе, поскольку, в тот период считалось, что эта страна производит 24% всех выбросов парниковых газов в мире [Fisher B., Costanza R. 2005]. Постепенно число участников в Киотском протоколе увеличивалось, но только к 2016 г. их стали насчитывать более 190, по [Kim Y. et al. 2020].

Следующим шагом в борьбе за сохранение климата стало принятие на специальной конференции в декабре 2015 г. Парижского соглашения по климату (The Paris Agreement). В нем было заявлено, что страны-участники обязуются прилагать все усилия, чтобы удержать глобальное потепление на уровне значительно ниже 2 °С и стараться ограничить его до 1,5 °С, н-р, [Rogelj J. et al. 2016; Guiot J., Cramer W. 2016].

Представляется важным отметить, что Парижское соглашение по климату предусматривало введение пятилетнего цикла представлений определяемых на национальном уровне вкладов в сохранение климата, в которых предлагалось информировать участников об осуществлявшихся внутренних мероприятиях по климату и обобщение результатов измерений соответствующих показателей в ходе мониторинга [Boucher O. et al. 2016].

При этом ставились различной сложности конкретные задачи перед государствами-участниками, в частности, связанные с выработкой национальных планов по снижению выбросов парниковых газов, по технологическому перевооружению промышленности и адаптации агропромышленных комплексов к климатическим изменениям.

Ряд авторов отмечали необходимость соответствующей, целенаправленной научной деятельности для формирования новых направлений исследований, моделей отдельных секторов экономики и технологий, способных замедлять изменения климата [Boucher O. et al. 2016; Rogelj J. et al. 2016; Liu B. et al. 2019]. Более того, Mattiasson B. (2016) прямо указал на жизненно важную роль промышленных биотехнологий для достижения ключевых целей Парижского соглашения. В частности, было подчеркнуто, что наряду с производством биотоплива (глава 2) ряд других областей промышленной биотехнологии заслуживают в этом отношении особого внимания:

- получение биохимикатов и других материалов из возобновляемых ресурсов;
- очистка воды – как для потребления, так и для сточных вод;
- ведение сельскохозяйственной деятельности;
- обращение с твердыми отходами;
- экологическая биотехнология для снижения загрязнений окружающей среды.

В данной главе уже приводились различные материалы, свидетельствующие о предпринимаемых усилиях, для достижения перечисленных целей Парижского соглашения.

При этом Mattiasson B. (2016) обратил особое внимание на страны, находящиеся в тропическом поясе, где биомасса присутствует в изобилии, и отметил, что там использование новых технологий для эффективного обращения с этими ресурсами, может сыграть важные роли в уменьшении выброса парниковых газов.

Для выполнения всего комплекса обязательств по Парижскому соглашению вскоре после его подписания был поставлен вопрос о создании и широкого использования так называемых технологий с нулевыми («net-zero emissions») или даже «отрицательными» выбросами парниковых газов [Davis S.J. et al. 2018; Haszeldine R.S. et al. 2018; Pires J.C.M. 2019].

Многие авторы указывали, что для достижения заявленных целей энергетические услуги, обеспечивающие и промышленное производство и сельское хозяйство, должны быть модернизированы так, чтобы выбросы парниковых газов в атмосферу могли бы приблизиться к нулю. При этом для некоторых видов деятельности, таких как малотоннажный транспорт, отопление, охлаждение и освещение, в качестве решения предлагалась электрификация с выработкой электроэнергии из возобновляемых источников энергии (ВИЭ), таких как энергия ветра, солнечная энергия и др., н-р, [Davis S.J. et al. 2018; Williams J.H. et al. 2021].

Фактически традиционно гидроэнергетика признается наиболее широко используемым экологически чистым энергетическим ресурсом, который вполне соответствует требованиям «net-zero emissions», н-р, [Peng Z. et al. 2021; Song C. et al. 2012]. Однако отмечается, что принятие решений о строительстве гидроэнергетических сооружений и управление плотинами часто требуют поиска сложных компромиссов между экологическими, экономическими и социальными факторами в различных географических масштабах и с учетом различного отношения интересантов.

К «net-zero emissions» можно отнести и ядерную энергетику, которой (несмотря на известные риски) уделялось определенное внимание в связи с Парижскими соглашениями [Tambo E. et al. 2016; Sarkodie S.A., Adams S. 2018; Ojekemi O.S. et al. 2022].

По сравнению с гидроэнергетикой и ядерной энергетикой ветровая и солнечная энергетика пока используются существенно меньше, причём последние во многом зависят от внешних обстоятельств. Например, безветренная погода или пониженная инсоляция могут ограничивать использование ветровой и солнечной энергии.

В настоящее время во многих странах уже имеются в значительных количествах как гидроэлектростанции и ядерные электростанции, так и ветряные и солнечные электростанции. Когда последние вырабатывают электроэнергию как отдельные источники получения электроэнергии, они сталкиваются с определенными ограничениями, в частности, из-за выше отмеченных обстоятельств, что влияет на условия работы и потребительские характеристики [Peng Z. et al. 2021]. Соответственно, предлагаются, так называемые, мультиэнергетические взаимодополняющие системы производства электроэнергии с учетом различных факторов (стоимость, эффективность, охрана окружающей среды и др.). Китайские авторы с помощью подобных систем производства электроэнергии за счет комплексного использования нескольких источников энергии считают возможным добиться снижения затрат и/или повышения эффективности производства [Peng Z. et al. 2021].

Следует отметить, что в нашей стране данная задача уже достаточно давно решается в общем виде, поскольку гидроэлектростанции и многие другие генерирующие электроэнергию предприятия объединены в большие электросети, обеспечивающие бесперебойное снабжение потребителей, располагающихся на значительных территориях, н-р, [Белоглазов А.В. 2008].

Кроме того, Федеральным законом от 26.03.2003 № 35-ФЗ «Об электроэнергетике» были предусмотрены механизмы поддержки стимулирования производства электрической энергии генерирующими объектами мощностью не более 25 МВт, использующими ВИЭ, в виде компенсации стоимости технологического присоединения к электросетям [Титова Е.С., Сивак Е.Д. 2020]. Основные условия государственного регулирования процессов производства «зеленой» энергии и использования ВИЭ действуют с 2009 г. и определены Энергетической стратегией развития России на период до 2030 года [распоряжение от 13.11.2009 № 1715-р].

Следует отметить, что во второй декаде XXI века многие страны мира на государственном уровне сформировали и начали реализовывать программы производства энергии на основе ВИЭ, н-р, [Yang X.J. et al. 2016; Liu J. 2019; Rueda-Bayona J.G. et al. 2019; Bórawski P. et al. 2019]. О достигнутом прогрессе явно свидетельствует динамика производства электроэнергии из возобновляемых источников (А) и установленной мощности ВИЭ (Б) (Рис. 4.12.). Более того, имеются данные, что рост установленной мощности (electricity capacity) с 2011 по 2020 гг. в мировой биоэнергетике составил 45%, по [IRENA].

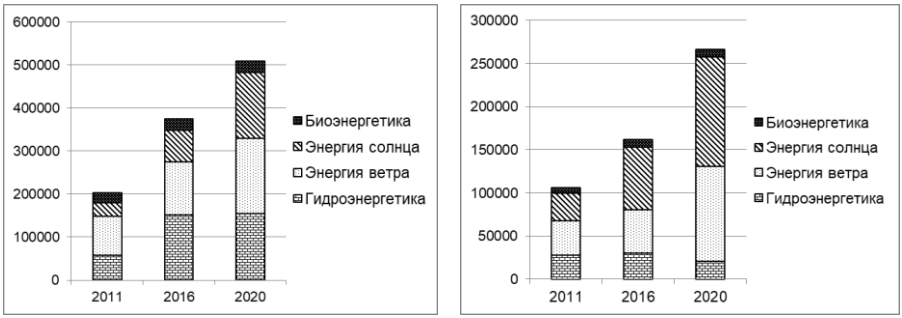



Рис. 4.12. А – производство электрической энергии из ВИЭ, ГВ/ч; Б – установленная мощность ВИЭ, МВт, 2011-2020, по [IRENA]

Особое внимание при этом стали уделять так называемым технологиям для производства твердого, жидкого и газообразного биотоплива третьего и четвертого поколений в сочетании с получением биоразлагаемых биополимеров, н-р, [Behera S. et al. 2015; Farrokh P. et al. 2019; Shokravi H. et al. 2021; Aswathi Mohan A. et al. 2022].

Считается, что биотопливо третьего поколения, производимое из цианобактерий и микроводорослей, может преодолеть некоторые недостатки, связанные выделением парниковых газов при использовании биотоплива первого и второго поколений, н-р, [Farrokh P. et al. 2019; Aziz M.M.A. et al. 2020]. Известно, что цианобактерии и микроводоросли способны поглощать $CO_2$ в процессе фотосинтеза, что ведет, в конечном счете, к образованию необходимых биомасс. Затем этот $CO_2$ выделяется обратно в атмосферу при сжигании водорослевого биотоплива. Иными словами, производство биотоплива из цианобактерий и микроводорослей может рассматриваться как перспективный путь к «net-zero emissions» [Chung Y-S.S. et al. 2017; Xu K. et al. 2018; Aswathi Mohan A. et al. 2022].

Значительный интерес к цианобактериям и микроводорослям определяется еще и тем, что они рассматриваются как потенциальное сырьё для производства биоразлагаемых биополимеров [Aziz M.M.A. et al. 2020; Arora K. et al. 2021; Aswathi Mohan A. et al. 2022]. Кроме того, считается, что биомассы из этих организмов могут найти применение в качестве источников для выработки продуктов с антиоксидантными, противораковыми и противовирусными свойствами. Общие схемы для производства разных видов биотоплива третьего поколения представлены на Рис. 4.13.

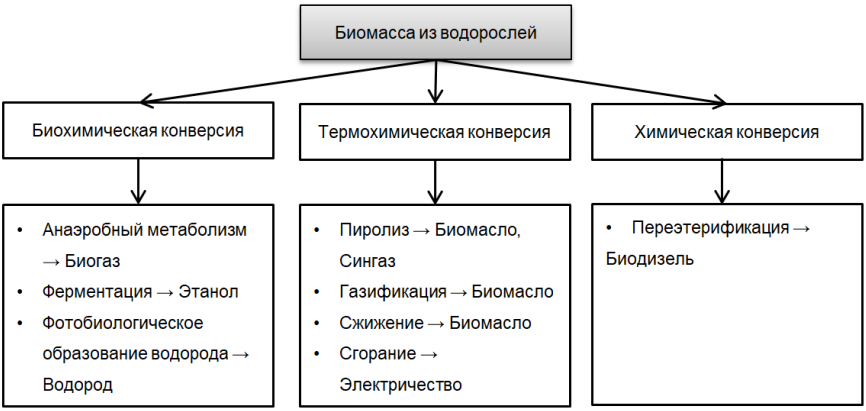



Рис. 4.13. Схема производства твердого, жидкого и газообразного биотоплива с помощью технологий третьего поколений, н-р, [Behera S. et al. 2015]

К концу второй декаде XXI века было убедительно показано, что цианобактерии и микроводоросли, как сырье для третьего поколения биотоплива обладают явными преимуществами по сравнению с лигноцеллюлозной биомассой, н-р, [Farrokh P. et al. 2019; Hammer S.K. et al. 2020; Aamer Mehmood M. et al. 2021]. В частности, подчеркивалось, что высокое содержание углеводов позволяет производить и высшие спирты и биоэтанол, а присутствующие липиды используются для производства биодизеля, изопреноидов и других гидрофобных соединений. Вместе с тем отмечалось, что коммерческое внедрение сырья третьего поколения (биомасс из цианобактерий и микроводорослей) ограничено из-за больших энергетических затрат, н-р, [Tarafdar A. et al. 2021]. Соответственно, необходимо проведение анализа взаимосвязей между образованием и потреблением $CO_2$ в процессе производства биотоплива из цианобактерий и водорослей [Bhujade R. et al. 2017; Aziz M.M.A. et al. 2020; Schipper K. et al. 2021].

Качественно новым шагом считают появление четвертого поколения биотоплива, для производства которого стали использовать штаммы микроорганизмов, полученных с помощью целенаправленной генетической модификации, н-р, [Farrokh P. et al. 2019; Aamer Mehmood M. et al. 2021; Shokravi H. et al. 2021].

Считается, что промышленная реализация подобных технологий может быть достигнута с использованием фабрик микробных клеток [Phulara S.C. et al. 2018; Malik S. et al. 2021]. Фабрики микробных клеток характеризовались как надежные и устойчивые источники биопродукции, способные минимизировать воздействия на окружающую сре-

ду при обеспечении коммерческого производства биополимеров и важных для промышленности ферментов [Sindhu R. et al. 2021; Tarafdar A. et al. 2021]. Более того, по мнению некоторых авторов именно подобные клеточные фабрики открывают пути к переходу в биоэкономику из современной экономики, ориентированной на ископаемые источники энергии, н-р, [Adegboye M.F. et al. 2021].

Недавно появились и другие исследования о том, как добиться нулевых чистых выбросов $CO_2$ к середине века, в частности от энергетики и промышленности в США [Williams J.H. et al. 2021]. Так, по представленным данным было сделано заключение, что такая цель в принципе может быть технически осуществима и экономически доступна, но потребует крупномасштабной трансформации всей инфраструктуры. При этом отмечалось, что сохраняются различные риски и неопределенности. По мнению Williams J.H. et al. (2021) ветровая и солнечная электроэнергия станут основными источниками первичной энергии для организации системы, в которой отсутствуют вредные выбросы, хотя масштабы и темпы развертывания этих видов энергетики могут создать серьезные проблемы для природопользования и некоторых других сфер деятельности. Отмечалось также, что сохранение существующего уровня газовых тепловых генерирующих мощностей до 2030 года необходимо для обеспечения надежности и может оставаться таковым до середины века. Кроме того, все предложенные пути к «net-zero emissions» предусматривали и определенные компромиссные решения [Williams J.H. et al. 2021].

Очевидно, что некоторые виды деятельности (автомобильные перевозки на дальние расстояния, воздушные перевозки, производство стали и цемента и др.) особенно трудно осуществлять без выбросов $CO_2$ в атмосферу. Соответственно, ряд авторов предлагали сосредоточиться на подходах, способных снижать содержание парниковых газов в атмосфере с помощью технологий с так называемыми «отрицательными» выбросами парниковых газов («negative emissions technologies, NET»), н-р, [Haszeldine R.S. et al. 2018; Pires J.C.M. 2019; Northrup D.L. et al. 2021]. Планируется, что реализация NET потребует масштабных затрат и создания новых инновационных технологий.

При этом ведутся разработки и стратегий NET, которые могут сыграть ключевые роли в предотвращении катастрофических изменений климата в ближайшей перспективе [Meckling J., Biber E. 2021; Ozkan M. et al. 2022]. Однако, пока многие предлагаемые инженерные решения (н-р, ориентированные на прямой захват воздуха с целями

освобождения от парниковых газов) остаются неконкурентоспособными по стоимости.

Так, Ozkan M. et al. (2022) недавно сообщили о появлении технологий прямого улавливания $CO_2$ («direct air capture, DAC»), на основе которых создано, как минимум, 19 установок, улавливающих более 0,01 млн тонн $CO_2$ в год. Однако авторы подчеркивают, что активные установки DAC все еще находятся в зачаточном состоянии и являются дорогостоящими и сами технологии DAC тоже нуждаются в улучшении. Тем не менее, по данным Ozkan M. et al. (2022) DAC уже может частично помочь снизить ежегодные выбросы от производства бетона (~8%), транспорта (~24%), металлургической промышленности (~11%) и лесных пожаров (0,8%). В качестве промежуточного итога представляется важным отметить, что работы по преобразованию промышленности к «net-zero emissions» и «negative emissions technologies» продолжаются, и это позволяет надеяться на достижение требуемых целей в ближайшей перспективе, н-р, [Jenouvrier S. et al. 2020; Ben Youssef A., Zeqiri A. 2022]. Проиллюстрировать происходящие в РФ работы по снижению выбросов $CO_2$ можно на примере доли организаций, снижающих соответствующие выбросы (Рис. 4.14.).

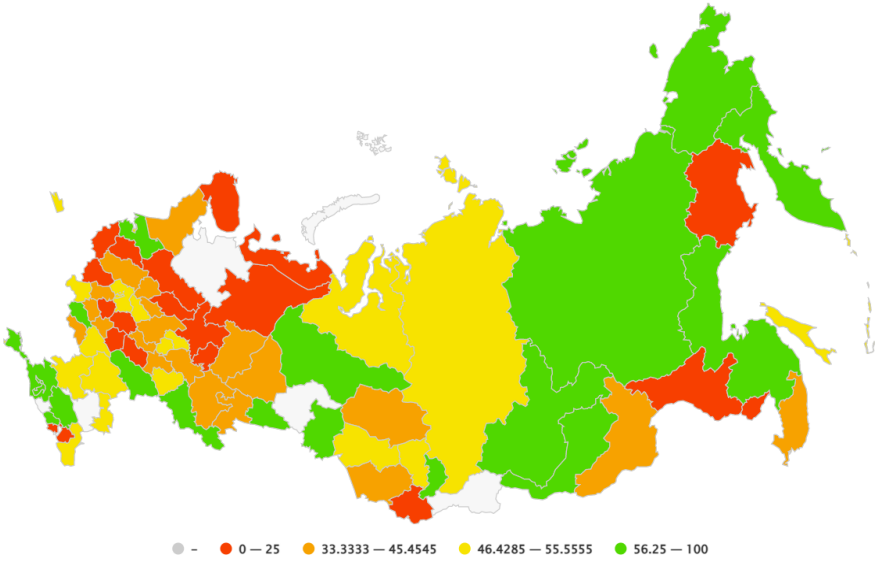



Рис. 4.14. Удельный вес организаций, осуществлявших сокращение выброса в атмосферу диоксида углерода ($CO_2$) от общего числа организаций, осуществлявших инновации, направленные на улучшение экологии, %, 2021 [Ситуационный центр РЭУ им. Г.В. Плеханова]

Подводя промежуточный итог анализу материалов, представленных в части I данной монографии, представляется важным подчеркнуть, что наблюдаемые тенденции в развитии биоэкономики дают основания надеяться, что цели, заявленные в соответствующих стратегических документах, при благоприятных условиях могут быть достигнуты к 2030 г. или в следующем десятилетии.

# Часть II. Геномика и другие постгеномные дисциплины для биоэкономики

Введение в научную литературу термина «геномика» приписывают Томасу Родерику (Roderick T.) [Баев А.А. 1990; McKusick V.A. 1997; Примроуз С., Твайман Р. 2008] и связывают это с созданием специализированного журнала, названного «Genomics». Данный термин, очевидно, происходит от другого термина – «геном», предложенного Winkler H. еще в начале XX века для обозначения полного генетического материала организма, и ставшего общеупотребительным в генетике, а также в других науках о жизни, н-р, по [Weissenbach J. 2016].

За прошедшие почти 35 лет геномика прошла достаточно длинный путь развития. Стартовый, но и ключевой этап этого пути пришелся на последнюю декаду XX века, когда были осуществлены так называемые геномные проекты и среди них проект «Геном человека», н-р, [International Human Genome Sequencing Consortium 2001, 2004; Venter C.J. et al. 2001].

В XXI веке геномика стала одним из важнейших драйверов для разработок эффективных биотехнологий, пригодных для использования в промышленности и тем самым способствовала становлению биоэкономики. Некоторые материалы, характеризующие геномику как особую научную дисциплину и созданные ею технологии, включая разные виды секвенирования, а также геномное редактирование, будут рассмотрены далее в главе 5.

Термин «геномика» в свою очередь стал предшественником многих терминов, производных от него, и используемых для обозначения ряда новых научных дисциплин, которые, как и геномика, применяют системный подход для изучения молекулярных компонентов целых организмов или отдельных типов клеток. Учитывая то, что в живых организмах формирование наборов различных молекул, относящихся к определенным классам, во многом обеспечивается функционированием геномов, в названия этих дисциплин стали включать общие суффиксы «омик». Поскольку такие различные дисциплины, получивших общее название «омики», своим появлением были обязаны успехом геномных проектов, их часто характеризуют как постгеномные дисциплины, н-р, по [Peltonen L., McKusick V.A. 2001; Grassmann J. et al. 2012; Шишкин С.С. 2016; Cui M. et al. 2022].

Среди «омик» особое место занимают транскриптомика и протеомика, объектами исследований которых являются наборы тран-

скриптов и белков у разных организмов, поскольку указанные макромолекулы непосредственно образуются в результате функционирования соответствующих геномов. Соответственно, расшифровки строения геномов (из которых начали формироваться так называемые «большие данные») стали играть определяющие роли в развитии транскриптомики и протеомики. Некоторые достижения транскриптомики и протеомики приводятся в главе 6.

В первой декаде XXI века начали развиваться еще несколько «омик» и среди них метаболомика, объекты исследований которой – метаболиты связаны с функционированием геномов, но не прямо, а опосредовано. Ряд сведений о метаболомике, некоторых других «омиках», а также о метаболической инженерии и родственных научных дисциплинах, имеющих непосредственное отношение к биоэкономике, анализируется в главе 7.

## Глава 5. Общие представления о геномике и ее роли в развитии биотехнологий для биоэкономики

Геномику, как отдельную научную дисциплину, определяет то, что она имеет особые объекты исследований (геномы различных организмов) и специфичные задачи (определение полных нуклеотидных последовательностей изучаемых геномов, а также построение их физических и генетических карт). Для решения поставленных задач геномика применяет особый и весьма значительный методический арсенал, который включает множество биотехнологий и в частности, технологии нового поколения секвенирования («next generation sequencing, NGS»), н-р, по [Примроуз С., Тваймен Р. 2008; Weissenbach J. 2016; Levy S.E., Boone B.E. 2019; Kobras C. et al. 2021].

В XXI веке существуют десятки периодических изданий в названиях, которых присутствует термин «genomics», благодаря которым, в частности, обеспечивается стремительным рост числа публикаций с этим термином. В течение второй декады XXI века уже ежегодное число публикаций с термином «genomics» находилось на беспрецедентно высоком уровне, варьируя по сведениям из БД PubMed в диапазоне от 67 тыс. до 100 тыс. работ, и в начале третьей декады этот уровень сохраняется. Анализ БД ScienceDirect дает заметно меньшие, но все же весьма высокие уровни – 45,8 тыс. публикаций за 2021 г. и 48,9 тыс. – за 2022 г.

Представляется важным отметить, что с 2015 г. ежегодное стали сначала появляться десятки публикаций с ключевыми словами «genomics» + «bioeconomy» и практически тысячи с ключевыми сло-

вами «genomics» + «industrial biotechnology». Соответствующие сведения из БД PubMed и ScienceDirect приведены на Рис. 5.1.

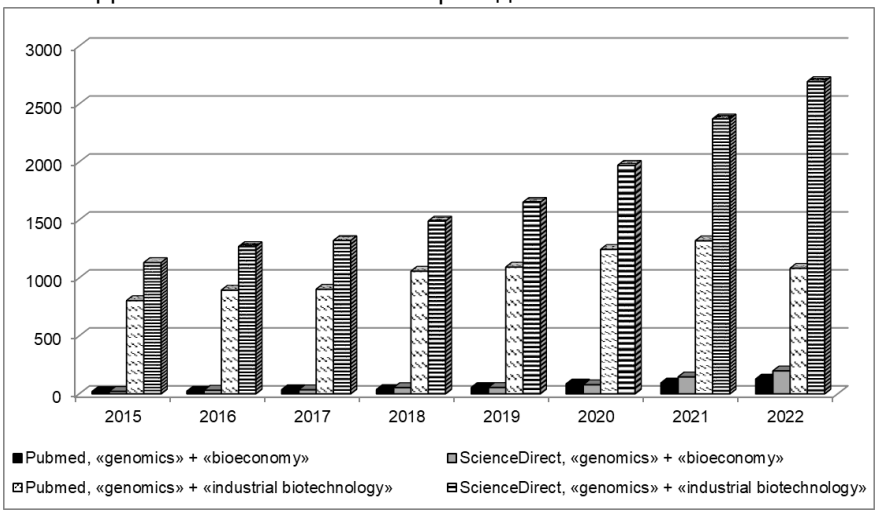



Рис. 5.1. Динамика ежегодного роста количества публикаций, 2015-2022 гг., ед. [БД PubMed, БД ScienceDirect]

Более того, из Рис. 5.1. следует, что в период 2020-2022 гг. тенденция к росту данных показателей в БД ScienceDirect особенно усилилась.

Следует отметить также, что за первые две декады XXI количество монографий, посвященных различным аспектам геномики, достигло нескольких тысяч. Так, в базе данных Bookself NCBI на запрос по ключевому слову «genomics» обнаруживаются более чем 5000 аннотаций различных книг.

В целом, считается, что в XXI веке достижения геномики стали научной базой для многих биотехнологических разработок, ориентированных на промышленное использование и имеющих отношение к решению различных биоэкономических задач, н-р, [Krüger A. et al. 2020; Suleiman M. et al. 2020; Weimer A. et al. 2020].

Вместе с тем началом дороги, которая привела к формированию геномики стали определенные достижения второй половины XX века:

- создание так называемой центральной догмы молекулярной биологии, описывающей реализацию генетической информации по направлению ДНК→РНК→полипептидная белковая цепь;
- успехи в расшифровке РНК-аминокислотного генетического кода;

• появление первых методов секвенирования нуклеиновых кислот, т.е. определения их нуклеотидной последовательности.

Читатель может в деталях познакомиться с событиями, которые были связаны с появлением центральной догмы молекулярной биологии, поскольку они подробно описаны во многих монографиях, обзорах и учебниках, н-р, [Ратнер В.А. 1983; Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. 1998; Weissenbach J. 2016; Шишкин С.С. 2016].

Также только упомянем здесь и об одном из ключевых достижений молекулярной биологии второй половины XX века, фактической прелюдии к появлению геномики – об осуществлении полного секвенирования весьма коротких геномов малых трехгенных вирусов (MS2, R-17, Qβ и f2). Сравнение этих секвенированных геномов и аминокислотных последовательностей у кодируемых ими белков показало полное соответствие (колинеарность) в строении данных макромолекул, по [Fiers W. et al. 1976; Мецлер Д. 1980; Weissenbach J. 2016]. Эти результаты характеризовались как убедительное подтверждение сформированных к тому времени общих представлений о молекулярных основах хранения и реализации генетической информации.

### 5.1. Развитие технологий ДНК-секвенирования и становление геномики

Для ДНК-секвенирования в XX веке было предложено несколько технологий, две из которых привлекли особое внимание («Sanger sequencing» и «Maxam and Gilbert's method»); их разработки были удостоены Нобелевской премии 1980 г. [The Nobel Prize in Chemistry 1980]. Эти разработки (и их многочисленные модификации) рассматриваются в различных обзорах, включая современные, как первое поколение технологий секвенирования ДНК, н-р, [França L.T. et al. 2002; McGinn S., Gut I.G. 2013; Sharma T.R. et al. 2017].

#### *Традиционное ДНК-секвенирование*

В конце XX века наибольшее развитие получила весьма эффективная для своего времени технология «Sanger sequencing», основой которой была стратегия синтеза в секвенирующем эксперименте. Отличительной особенностью этой стратегии стало осуществление матричного биосинтеза одноцепочечной ДНК в присутствии специального терминатора синтеза – дидезоксирибонуклеотидтрифосфата (ддНТФ) [Sanger F. et al. 1977]. В целом для секвенирования предусматривалось параллельное применение четырех таких реакционных систем в каждую из которых включали специфичный ддНТФ: или ддАТФ, или ддГТФ или ддЦТФ, или ддТТФ.

Как результат, каждая из четырех систем обеспечивала получение своего набора из вновь синтезированных нуклеотидных цепей разной длины, заканчивающихся определенным нуклеотидом – или A, или G, или C, или T, соответствующему выбранному ддНТФ. Параллельное фракционирование этих четырех наборов давало возможность прямо по электрофореграмме прочитать секвенированную нуклеотидную последовательность.

Именно создание этой технологии, которая вошла в мировую литературу как «Dideoxy terminator sequencing» или «Sanger sequencing», и открыло путь к системным исследованиям геномных нуклеотидных последовательностей, а, в конечном счете, привело к формированию геномики и началу геномных проектов, н-р, [McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016].

Технология «Sanger sequencing» в разных модификациях активно применялась практически более 40 лет, включая первые декады XXI века [McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016; Dangerfield T.L. et al. 2021].

Представляется важным отметить, что по результатам работ, выполненных в 80-е годы XX века, были определены следующие общие принципы реализации технологии «Sanger sequencing», н-р, по [Свердлов Е.Д. 1990]:

• непосредственно секвенируемым участком ДНК становился фрагмент нуклеотидной последовательности размером в несколько сотен нуклеотидов, который соответствовал определенному участку геномной ДНК;

• для обеспечения секвенирования анализируемого фрагмента его копию встраивают в какую-либо векторную последовательность и осуществляют матричный биосинтез одноцепоченой ДНК в присутствии специальных терминаторов – четырех видов ддНТФ;

• в результате получают четыре полных набора синтезированных олигонуклеотидов, в одном из которых все олигонуклеотиды заканчиваются нуклеотидом A, в другом – G, в третьем – C и в четвертом – T;

• параллельно фракционируют полученные наборы так, чтобы обеспечить четкое разделение цепей, различающихся по длине на один нуклеотид, что дает возможность избирательное детектировать олигонуклеотиды всех четырех типов (заканчивающихся на A, на G, на C и T) и путем сопоставления результатов прочитать секвенированную последовательность.

С началом геномных проектов развитие технологии ДНК-секвенирования, привело к идеям замены радиоизотопного мечения использованием разных (четырех) флуоресцентных красителей. Это открывало путь к получению всех четырех наборов олигонуклеотидов, синтезируемых технологией «Sanger sequencing» в одной общей пробе и к последующему их фракционированию. Таким образом, обеспечивалось снижение стоимости секвенирования и достигалась кратная экономия времени, н-р, по [Свердлов Е.Д. 1990; Lee L.G. et al. 1992; Griffin H.G., Griffin A.M. 1993].

Для реализации данной модификации технологии «Sanger sequencing» было создано разнообразное специальное приборное обеспечение. Например, фирмой Applied Biosystems (США) выпускался пользовавшийся популярностью прибор ABI PRISM 377, который позволял параллельно секвенировать на пластинах ПААГ до 96 образцов в течение 9-11 часов. Таким способом за один эксперимент удавалось «прочитывать» последовательность, состоящую из 600-750 нуклеотидов [Marziali A., Akeson M. 2001].

Различные усилия по усовершенствованию технологии «Sanger sequencing» с использованием мечения каждого из четырех терминальных ддНТФ специфичным флуорохромом и фракционирования всех четырех наборов олигонуклеотидов, синтезируемых по технологии «Sanger sequencing» активно велись в 90-х годах XX века. Результаты находили отражение во многих статьях и обзорах, н-р, [Chadwick R.B. et al. 1996; Dovichi N.J. 1997; França L.T. et al. 2002]. В частности, в таких работах стали появляться красивые графики из множества разноцветных пиков, каждый из которых соответствовал олигонуклеотиду, оканчивающемуся на один из четырех нуклеотидов и имевшему соответствующий цвет (обычно, зеленый – A, черный – G, синий – C, красный – T).

Модифицированные и оптимизированные технологии «Sanger sequencing» с созданными для них специальными расходными материалами, а также приборным и компьютерным обеспечением в последнюю декаду XX века стали по образному выражению некоторых авторов «рабочими лошадками», н-р, [McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016]. Они нашли применение при реализации различных геномных проектов, включая проект «Геном человека», что отмечалось в ряде публикаций XXI века, н-р, [McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016; Dangerfield T.L. et al. 2021]. Подобные модификации стали называть высокопроизводительным секвенированием («high-throughput DNA-sequencing»). В целом, на созданной технологи-

ческой основе в изучении геномных ДНК произошел качественный переход – от полноразмерных исследований вирусных и других малых геномов к геномам более сложных организмов: про- и эукариот [Баев А.А. 1990; Römling U. et al. 1992; Fraser C.M., Fleischmann R.D. 1997].

***Ранние геномные проекты***

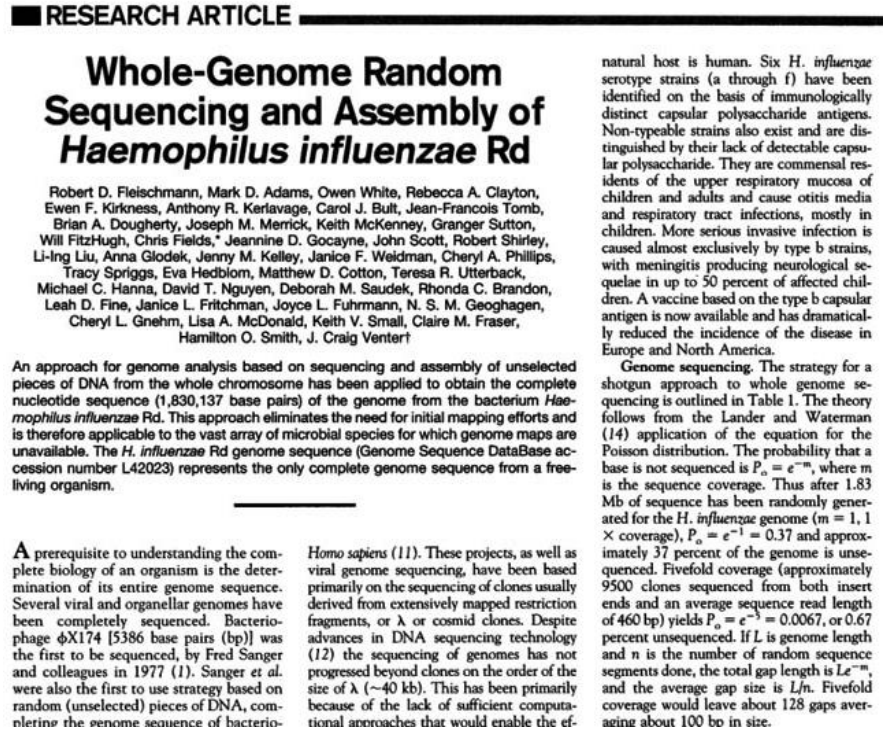
Можно считать, что важным шагом к началу геномных проектов последней декады XX века стало секвенирование полных нуклеотидных последовательностей митохондриальной ДНК человека, которое было осуществлено при участии Фредерика Сенгера [Anderson S. et al. 1981]. Результаты сборки секвенированых ДНК-фрагментов позволили построить соответствующие полные генетические карты. Таким образом, расшифровка структуры митохондриального генома человека состоялась и стала определенным толчком к обсуждению перспектив аналогичного изучения геномов бактерий и ядерных геномов самых разных организмов. Кроме того, появление технологий высокопроизводительного секвенирования способствовало постановке в практическую плоскость работ, направленных на решение подобных задач [Ansorge W. et al. 1989; Свердлов Е.Д. 1990; Huang X.C. et al. 1992].

По существовавшим сведениям, размеры бактериальных кольцевых геномов оценивались обычно величинами от 0,6 до 10 мегабаз (пар оснований), и естественно их расшифровка являлась качественно новой задачей по сравнению с секвенированием вирусных геномов, что потребовало специальных методических решений, по [Römling U. et al. 1992; Fraser C.M., Fleischmann R.D. 1997]. С указанными целями появились соответствующие разработки, и вскоре стал использоваться специальный термин «бактериальная геномика» – «Bacterial genomics», н-р, [Römling U. et al. 1992; Cole S.T., Saint Girons I. 1994].

Бактериальная геномика добилась значительных успехов уже в середине 90-ых годов XX века, когда с помощью стратегии «shotgun approach» («подход дробовика»), предусматривавшей осуществление нескольких основных этапов в ходе сборки полногеномной последовательности и с использованием высокопроизводительной модификации технологии «Sanger sequencing» удалось расшифровать геном *Haemophilus influenzae* [Fleischmann R.D. et al. 1995; Fraser C.M., Fleischmann R.D. 1997].

В указанных публикациях авторы отметили, что опирались на специальные вычислительные методы, разработанные для создания сборок из сотен тысяч последовательностей комплементарной ДНК (кДНК) размером от 300 до 500 п.н. [Adams M.D. et al. 1991, 1992]. Как

следствие, появилась идея о том, что «shotgun approach» может обеспечить возможности быстрого, точного и экономичного секвенирования молекул ДНК размером в несколько мегабаз, соответствующих целым бактериальным геномам, по [Fleischmann R.D. et al. 1995]. Для реализации этой идеи планировалось получить обобщенную библиотеку случайных или рандомизированных (от «random») фрагментов ДНК, с тем, чтобы нуклеотидные последовательности достаточного количества случайно выбранных фрагментов можно было секвенировать и результаты секвенирования использовать для сборки полного генома. Реализовать эту задачу удалось большой группе авторов во главе с Крейгом Вентером (Venter C.J.)., который впоследствии сыграл одну из ключевых ролей в успешном выполнении проекта «Геном человека».



RESEARCH ARTICLE

# Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd

Robert D. Fleischmann, Mark D. Adams, Owen White, Rebecca A. Clayton, Ewen F. Kirkness, Anthony R. Kerlavage, Carol J. Bult, Jean-Francois Tomb, Brian A. Dougherty, Joseph M. Merrick, Keith McKenney, Granger Sutton, Will FitzHugh, Chris Fields,* Jeannine D. Gocayne, John Scott, Robert Shirley, Li-Ing Liu, Anna Glodek, Jenny M. Kelley, Janice F. Weidman, Cheryl A. Phillips, Tracy Spriggs, Eva Hedblom, Matthew D. Cotton, Teresa R. Utterback, Michael C. Hanna, David T. Nguyen, Deborah M. Saudek, Rhonda C. Brandon, Leah D. Fine, Janice L. Fritchman, Joyce L. Fuhrmann, N. S. M. Geoghagen, Cheryl L. Gnehm, Lisa A. McDonald, Keith V. Small, Claire M. Fraser, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter†

An approach for genome analysis based on sequencing and assembly of unselected pieces of DNA from the whole chromosome has been applied to obtain the complete nucleotide sequence (1,830,137 base pairs) of the genome from the bacterium *Haemophilus influenzae* Rd. This approach eliminates the need for initial mapping efforts and is therefore applicable to the vast array of microbial species for which genome maps are unavailable. The *H. influenzae* Rd genome sequence (Genome Sequence DataBase accession number L42023) represents the only complete genome sequence from a free-living organism.

A prerequisite to understanding the complete biology of an organism is the determination of its entire genome sequence. Several viral and organellar genomes have been completely sequenced. Bacteriophage ϕX174 [5386 base pairs (bp)] was the first to be sequenced, by Fred Sanger and colleagues in 1977 (*1*). Sanger *et al.* were also the first to use strategy based on random (unselected) pieces of DNA, completing the genome sequence of bacterio- *Homo sapiens* (*11*). These projects, as well as viral genome sequencing, have been based primarily on the sequencing of clones usually derived from extensively mapped restriction fragments, or λ or cosmid clones. Despite advances in DNA sequencing technology (*12*) the sequencing of genomes has not progressed beyond clones on the order of the size of λ (~40 kb). This has been primarily because of the lack of sufficient computational approaches that would enable the efnatural host is human. Six *H. influenzae* serotype strains (a through f) have been identified on the basis of immunologically distinct capsular polysaccharide antigens. Non-typeable strains also exist and are distinguished by their lack of detectable capsular polysaccharide. They are commensal residents of the upper respiratory mucosa of children and adults and cause otitis media and respiratory tract infections, mostly in children. More serious invasive infection is caused almost exclusively by type b strains, with meningitis producing neurological sequelae in up to 50 percent of affected children. A vaccine based on the type b capsular antigen is now available and has dramatically reduced the incidence of the disease in Europe and North America.

**Genome sequencing.** The strategy for a shotgun approach to whole genome sequencing is outlined in Table 1. The theory follows from the Lander and Waterman (*14*) application of the equation for the Poisson distribution. The probability that a base is not sequenced is $P_o = e^{-m}$, where m is the sequence coverage. Thus after 1.83 Mb of sequence has been randomly generated for the *H. influenzae* genome ($m = 1, 1 \times$ coverage), $P_o = e^{-1} = 0.37$ and approximately 37 percent of the genome is unsequenced. Fivefold coverage (approximately 9500 clones sequenced from both insert ends and an average sequence read length of 460 bp) yields $P_o = e^{-5} = 0.0067$, or 0.67 percent unsequenced. If $L$ is genome length and $n$ is the number of random sequence segments done, the total gap length is $Le^{-m}$, and the average gap size is $L/n$. Fivefold coverage would leave about 128 gaps averaging about 100 bp in size.

Рис. 5.2. Изображение заглавной страницы первой публикации по полному секвенированию бактериального генома [Fleischmann R.D. et al. 1995]

В качестве объекта исследований был выбран микроорганизм *Haemophilus influenzae Rd*, который называют также бактерия или па-

лочка Афанасьева-Пфайффера. Этот бактериальный патоген известен как возбудитель ряда инфекционных заболеваний (пневмоний, менингитов, эндокардитов, абсцессов, артритов, поражений кожи и др.), что делало расшифровку его генома весьма интересной для медицины. Кроме того, к доводам в пользу сделанного выбора относили размер генома (1,8 МБ), который рассматривали как типичный для бактерий, при том, что его нуклеотидный состав с содержанием G + C около 38% характеризовался как близкий по данному показателю к геному человека [Fleischmann R.D. et al. 1995].

Для расшифровки генома *Haemophilus influenzae Rd* использовались специальные процедуры построения библиотеки и клонирования [Fleischmann R.D. et al. 1995]. Геномную ДНК из штамма KW20 *H. influenzae Rd* расщепляли нуклеазой BAL 31 для получения «тупых» концов и фрагменты разделяли по размеру с помощью электрофореза в агарозном геле. В результате получали фрагменты ДНК размерами от 1,6 до 2,0 т.п.н., этот узкий диапазон размеров был выбран для минимизации вариаций при росте клонов и как максимальный размер, чтобы минимизировать количество полных генов, которые могут присутствовать в одном фрагменте. Далее фрагменты лигировали с помощью Sma I-cut, с обработанным фосфатазой вектором pUC18, и лигированные продукты фракционировали в агарозном геле [Fleischmann R.D. et al. 1995].

Далее фракции «линейный вектор плюс вставка» вырезали и восстанавливали полимеразой T4, после чего молекулы лигировали в кольцевые структуры. Эта двухэтапная процедура обеспечивала сбор рекомбинантных плазмид с одной вставкой при минимальном загрязнении химерами с двойной вставкой (<1%) или свободным вектором (<3%).

Следующим этапом стала наработка индивидуальных рекомбинантных плазмид в клетках-хозяевах *E. coli*, дефицитных по всем функциям рекомбинации и рестрикции для предотвращения реаранжировок, делеций и потери клонов в результате рестрикции. Клоны трансформированных клеток использовали для приготовления ДНК-матрицы независимо от размера.

Матрицы плазмидной ДНК, которые были двухцепочечными, имели высокое качество и были приготовлены методом, разработанным в сотрудничестве с Advanced Genetic Technology Corporation, по [Fleischmann R.D. et al. 1995]. Реакции секвенирования выполняли восемь человек с использованием в среднем четырнадцати ДНК-секвенаторов AB 373 (Applied Biosystems) ежедневно в течение 3-

месячного периода. После этого была ещё проведена большая работа по сборке фрагментов со случайными последовательностями и определением повторяющиеся областей, обнаружением и закрытием так называемых пробелов («gaps»). Наконец, осуществлялась визуальная проверка последовательности и устранение неоднозначностей в последовательности, включая сдвиги рамки считывания (редактирование), а далее составление аннотации собранного генома с идентификацией генов, оперонов и регуляторных областей.

В итоге размер этого генома был оценен величиной в 1 830 137 п.о. В нем оказалось 1743 кодирующие области, включая шесть оперонов для кодирования рРНК, а также 57 генов, которые кодируют тРНК для всех 20-ти протеиногенных аминокислот [Fleischmann R.D. et al. 1995; Fraser C.M., Fleischmann R.D. 1997].

Эта была поистине гигантская работа, выполненная под общим руководством Крейга Вентера. Она стала фактически пионерской для геномики в целом и показала, в частности, способность науки уже в то время успешно расшифровывать достаточно большие бактериальные геномы, а её инициатор и один из авторов сыграл впоследствии важнейшую роль в расшифровке нескольких эукариотических геномов, включая геном человека [Venter C.J. et al. 2001].

Значительным успехом геномики 90-ых годов XX века стала полная расшифровка генома одноклеточного эукариотического организма *Saccharomyces cerevisiae* [Goffeau A. et al. 1996]. В этом геноме, размер которого был оценен величиной около 12 мегабаз (мил. пар оснований), удалось обнаружить 5885 белок-кодирующих генов, а также 140 генов рибосомных РНК, 275 генов транспортных РНК и 40 генов для так называемых малых ядерных РНК. Уже в первых строках своей статьи авторы отмечают, что секвенирование генома *Saccharomyces cerevisiae,* состоящего из 16 хромосом, обеспечила совместная работа 600 исследователей из стран Европы, Америки и Японии. В то время это был самый большой по размерам полностью расшифрованный геном и первый геном эукариотического организма.

При этом для достижения целей геномики в тот период стала очевидной необходимость широкой научной кооперации в форме специальных консорциумов и/или проектов. В качестве примера можно отметить работы консорциума по расшифровке генома многоклеточного организма – нематоды *Caenorhabditis elegans* [The *C. elegans* Sequencing Consortium 1998]. Размер генома этого организма практически в восемь раз превышал размер генома дрожжей и составлял 97

мегабаз (пар оснований). По представленным данным в геноме в целом присутствовало более 19 000 генов.

Вид *Caenorhabditis elegans* относят к типу первично-полостных червей, которых характеризуют обычно как свободно живущих и непатогенных. Соответственно, расшифровка генома этого вида имела важное значение, в первую очередь, для фундаментальной науки – структурной геномики. При этом *Caenorhabditis elegans* широко используется как модель для изучения многих генетических и патологических процессов, что делает этот вид организмов весьма интересным объектом для решения определенных вопросов патогенеза распространенных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, н-р, [Ewald C.Y., Li C. 2010; Giong H.K. et al. 2021]. Более того, известно, что многие другие представители типа первичнополостных червей являются патогенными и вызывают нематодные болезни у человека и животных [Dzik J.M. 2006].

Надо отметить также, что геномные исследования *Caenorhabditis elegans* рассматривались как стимулы для разработок новых стратегий секвенирования крупных геномов, где ключевые роли, как и ранее, отводились «Sanger sequencing», ПЦР и компьютерным технологиям, н-р, [Nishigaki K. et al. 2000; Примроуз С., Твайме Р. 2008].

В целом, на рубеже XX и XXI веков геномика располагала данными о полных нуклеотидных последовательностях геномов 38 бактерий и других прокариот, одного гриба, червя, одного растения и двух млекопитающих (человека и мыши), н-р, [International Human Genome Sequencing Consortium 2001; Venter C.J. et al. 2001; Примроуз С., Твайме Р. 2008]. Кроме того, имелись материалы почти о 1000 коротких геномах (185 клеточных органелл, включая митохондрии человека, 205 природных плазмид, 599 вирусов и др.). Было очевидным, что существовавший комплекс технологий уже позволял решать задачи расшифровки геномов практически любых организмов. Однако для этого требовались продолжительное время и весьма крупные затраты, что делало проблематичным проведение таких исследований на регулярной основе для решения множества прикладных задач, н-р, по [McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016].

Важно отметить, что при этом, благодаря достижениям геномики, для всей биологии начался переход на качественно новый «постгеномный» уровень развития [Vilain E. 1998; Peltonen L., McKusick V.A. 2001; Говорун В.М., Арчаков А.И. 2002; Шишкин С.С. 2002]. Этот термин в разных модификациях (в частности, «post-genome era») активно

применяется и в настоящее время многими авторами, н-р, [Asada K. et al. 2021]. Вместе с тем, необходимость сокращения времени и затрат на геномное секвенирование для использования его результатов в прикладных целях и особенно для решения биоэкономических задач стала мощным стимулом к созданию соответствующих новых технологий. Они получили обобщенное название – новые поколения ДНК-секвенирования или секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, NGS).

***Новые поколения ДНК-секвенирования***

В начале XXI века было создано несколько принципиально новых стратегий и методов секвенирования (NGS), н-р, [França L.T. et al. 2002; McGinn S., Gut I.G. 2013; Weissenbach J. 2016]. Вскоре NGS начали использоваться во множестве лабораторий, что к настоящему времени нашло отражение в десятках тысяч статей, н-р, [Voelkerding K.V. et al. 2009; Chen H. et al. 2015; Mehrotra M. et al. 2017; Zhong Y. et al. 2021]. Более того, NGS постепенно стали основами для решения многих прикладных задач, в том числе связанных с биоэкономикой, н-р, [Marcellin E., Nielsen L.K. 2018; Vieira H. et al. 2020; Cuadrado-Osorio P.D. et al. 2022].

В отличие от традиционной синтетической стратегии «Sanger sequencing», NGS представляют собой крупномасштабные циклические процессы, включающие технологии секвенирования на основе гибридизации олигонуклеотидов и амплификации, а также других подходов. Как следствие, за один инструментальный цикл NGS способны расшифровать нуклеотидные последовательности из сотен мегабаз или даже из гигабаз (т.е. сравнимых по размерам с размерами геномов разных эукариот).

В первой декаде XXI века появились платформы NGS, которые стали называть и обозначать как второе поколение технологий секвенирования («$2^{nd}$ generation sequencing»). Более того на этих платформах создавались и стали коммерчески доступными приборные комплексы производительностью на несколько порядков выше, по сравнению с усовершенствованными секвенаторами, осуществлявшими «Sanger sequencing», н-р, [França L.T. et al. 2002; Imelfort M., Edwards D. 2009]. При этом достигалось и снижение стоимости секвенирования на несколько порядков, а с последующим развитием NGS указанные достижения приобрели вообще беспрецедентный характер к настоящему времени: произошло многократное снижение стоимости секвенирования ДНК полного генома человека (Рис. 5.3.).

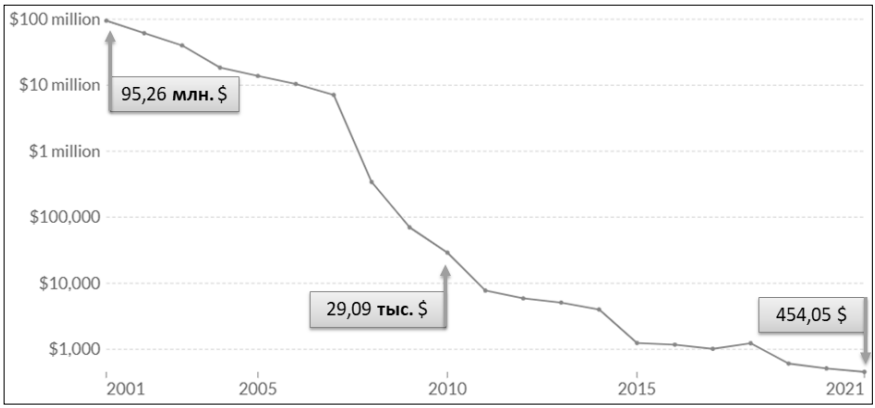



Рис. 5.3. Динамика стоимости секвенирования ДНК полного генома человека, 2001-2021, долл. США, по [Our World in Data]

На протяжении всей второй декады XXI века продолжалось развитие технологий «2nd generation sequencing» и модернизация созданного оборудования, что нашло отражение во многих обзорах, н-р, [McGinn S., Gut I.G. 2013; Mehrotra M. et al. 2017; Zhong Y. et al. 2021]. При этом период стали появляться и разработки новых платформ NGS и оборудования, которые стали рассматривать как следующие поколения технологий секвенирования – «2.5th, 3rd, 4th generation sequencing», н-р, [McGinn S., Gut I.G. 2013; Lin B. et al. 2020]. Общие характеристики нескольких основных платформ NGS, относящихся ко второму и последующим поколениям, а также ряда приборных комплексов приведены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Общие характеристики некоторых платформ NGS и созданных приборных комплексов

| Технологическая платформа, особенности | Разработчик/ производитель | Некоторые приборные комплексы | Результаты / время работы* | Прочитываемая длина фрагмента |
|---|---|---|---|---|
| Пиросеквенирование | Roche/ 454 Life Sciences | Genome Sequencer 20/FLX | 0,1 Gb/ 4 часа | До 1000 bp |
| Твердофазное секвенирование с обратимыми терминаторами | Illiumina/ Solexa | MiSeq;<br><br>HiSeq 2500 | 15 Gb/ 56 час;<br>300 Gb/ 60 час | До 300 bp<br><br>До 250 bp |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Детекция протонов с использованием полупроводника | TermoFisher/ IonTorrent | Ion S5XL sequencer | 4 Gb в день | До 400 bp |
| Сочетание эмульсионной ПЦР с олигонуклеотидным лигированием | Applied Biotechnologies - Life Technologies | The SOLiD (Supported Oligonucleotide Ligation and Detection) System | 4 Gb в 10 дней | До 35 bp |
| Sequel / Real-time | Pacific Biosciences | Секвенатор SMRT | 20 Gb в день | До 10-15 kb |
| Real-time | Oxford Nanopore | MinION Mk1B | 30 Gb/ 48 час | Более 2 Mb |

Источник: по [Gupta P.K. 2008; Imelfort M., Edwards D. 2009; Voelkerding K.V. et al. 2009; McGinn S., Gut I.G. 2013; Mehrotra M. et al. 2017; Kono N., Arakawa K. 2019; Zhong Y. et al. 2021]

*Данные характеристики варьируют у разных авторов

Описания стратегий, платформ и технологий NGS имеются во множестве публикаций, соответственно ниже представляется целесообразным очень кратко отметить некоторые особенности NGS, перечисленных в табл. 5.1.

Разработки технологии ДНК-секвенирования с помощью пиросеквенирования имеют почти 20-летнюю историю, начало которой достаточно подробно описано в обзоре França L.T. et al. (2002). В основе NGS пиросеквенирования лежит биосинтетическая реакция, катализируемая ДНК-полимеразой, которая обеспечивает включение в растущую цепь ДНК последовательно по одному из четырех дезоксинуклеотидов (dATP, dCTP, dGTP или dTTP), что сопровождается образованием молекул пирофосфата (PPi). Далее технология сначала обеспечивает превращение PPi в АТФ (с помощью АТФ-сульфурилазы), затем, образовавшаяся АТФ используется ферментом люциферазой, для производства фотонов. Считается, что среднее количество испускаемых фотонов на цепочку-матрицу пропорционально количеству дезоксинуклеотидов, включенных в цепочку на этом этапе.

Следующим этапом в создании ДНК-секвенирования на основе пиросеквенирования стало появление так называемой технологии 454, представляющей собой результат конвергенции реакции пиросеквенирования и эмульсионной ПЦР, по [Voelkerding K.V. et al. 2009]. В этой технологии был использован подход, предусматривающий хемилюминесцентноое обнаружение пирофосфата, высвобождаемого во

время биосинтетической ДНК-полимеразной реакции, а также ПЦР с одной матричной молекулой в искусственных клетка-подобных микрокомпартментах, своеобразных реакционных ячейках, которые образовывались в эмульсии «вода-в-масле» [Tawfik D.S., Griffiths A.D. 1998].

Благодаря выше отмеченным разработкам компания 454 Life Sciences в 2005 г. создала и представила первую коммерчески доступную платформу NGS, названную GS 20. Эта платформа представляла собой масштабируемую, высокопараллельную систему секвенирования с производительностью, значительно большей, чем у существовавших приборов на основе капиллярного электрофореза [Margulies M. et al. 2005]. Само секвенирование осуществлялось путем синтеза ДНК с использованием протокола пиросеквенирования, оптимизированного для твердой подложки и открытых реакторов соответствующих размеров. В итоге было продемонстрировано высокоскоростное секвенирование генома *Mycoplasma genitalia* (580 kbp) при 96% охвате и точности 99,96% за один прогон [Margulies M. et al. 2005].

Вскоре компания Roche Applied Science, которая приобрела 454 Life Sciences в 2007 году, применила вторую версию прибора 454 (для пиросеквенирования), названную GS FLX. В этом приборе использовалась специальная проточная кювета GS FLX, названная планшетом с «лунками для пикотитров», который в новой конфигурации содержал $3{,}4 \times 10^6$ лунок для выполнения реакций секвенирования в масштабе пиколитров. Эти лунки были вытравлены на поверхности планшета, а стенки лунок имели металлическое покрытие для улучшения разрешения отношения сигнал/ шум, по [Voelkerding K.V. et al. 2009].

Об эффективности этой технологии NGS можно судить по результатам работы Pearson B.M. et al. (2007), которым удалось полностью секвенировать геном микоплазмы *Campylobacter jejuni*, состоящий из 1 628115 bp и содержащий 1 626 возможных рамок считывания (т.е. потенциальных белок-кодирующих генов).

Однако значительно большее распространение среди существующих NGS получила платформа, обозначаемая как «Illumina Solexa sequencing». По этим ключевым словам обнаруживается уже более 1 700 и более 325 публикаций, аннотированных в БД ScienceDirect и PubMed, соответственно.

Формирование этой платформы связывают с работами британских химиков S. Balasubramanian и D. Klenerman создавших концепцию оригинального подхода для секвенирования отдельных молекул ДНК, прикрепленных к микросферам, по [Voelkerding K.V. et al. 2009]. В рамках данного подхода предполагалось использовать флуоресцентно

меченые нуклеотиды для того, чтобы наблюдать движение ДНК-полимеразы на уровне отдельных молекул, иммобилизованных на поверхности микросфер. На этой основе появилась идея об использовании массивов из клонированных ДНК-фрагментов и масштабного параллельного секвенирования соответствующих коротких последовательностей с помощью твердофазного секвенирования, предусматривающего применение так называемых обратимых терминаторов. Данный подход был назван «Sequencing by synthesis technology», или SBS, н-р, [Fuller C.W. et al. 2009; McCombie W.R. et al. 2019].

В 2006 г. эти идеи воплотились в новый приборный комплекс – секвенатор, названный Solexa Genome Analyzer, который обеспечивал реализацию платформы «быстрого чтения» (“short read” sequencing platform). Дальнейшие шаги по усовершенствованию платформы «Illumina Solexa sequencing» привели к созданию линейки приборных комплексов для NGS (HiSeq2500; HiSeq4000; MiSeq и др., по [Zhong Y. et al. 2021]), среди которых, н-р, Illumina HiSeq2500 позволяет секвенировать геном человека до 30 покрытий всего за день, по [McGinn S., Gut I.G. 2013].

Ещё одна известная платформа «Ion Torrent» отличается от остальных NGS тем, что в ней не используются модифицированные нуклеотиды и оптические методы [Mehrotra M. et al. 2017; Lahens N.F. et al. 2017; Seeboeck R. et al. 2019]. В этой технологии, которая также называется pH-индуцированным секвенированием, используется детекция протонов, получаемых при синтезе цепи ДНК как побочные продукты. Секвенирование выполняется в микроскопических лунках, сопряженных с полупроводниковым чипом. Анализируемая ДНК клонально амплифицируется на микроскопических шариках, и немеченые нуклеотиды вводятся в заранее определенном порядке по одному. После включения нуклеотидов протоны, которые высвобождаются из группы 3’-OH во время образования фосфодиэфирных связей, приводят к изменению pH, регистрируемому полупроводниковым чипом.

Прямое сравнение особенностей технологий «Ion Torrent» и Illumina показало, что при их методологических различиях достигаемые результаты во многом сходны [Lahens N.F. et al. 2017].

Известна еще одна особая платформа NGS и приборные комплексы SOLiD («Sequencing by Oligo Ligation Detection»), которые были разработаны и выпущены фирмой Applied Biosystems, н-р, по [Mardis E.R. 2008; Liu L. et al. 2012; McGinn S., Gut I.G. 2013]. По этой технологии секвенирование осуществляют с помощью циклических процессов из пяти раундов с набором «лестничных» праймеров и определением

флуоресцентных сигналов при расщеплении трех последних нуклеотидов, имеющихся в зондах. Обобщенная схема функционирования платформы SOLiD показана на Рис. 5.4.

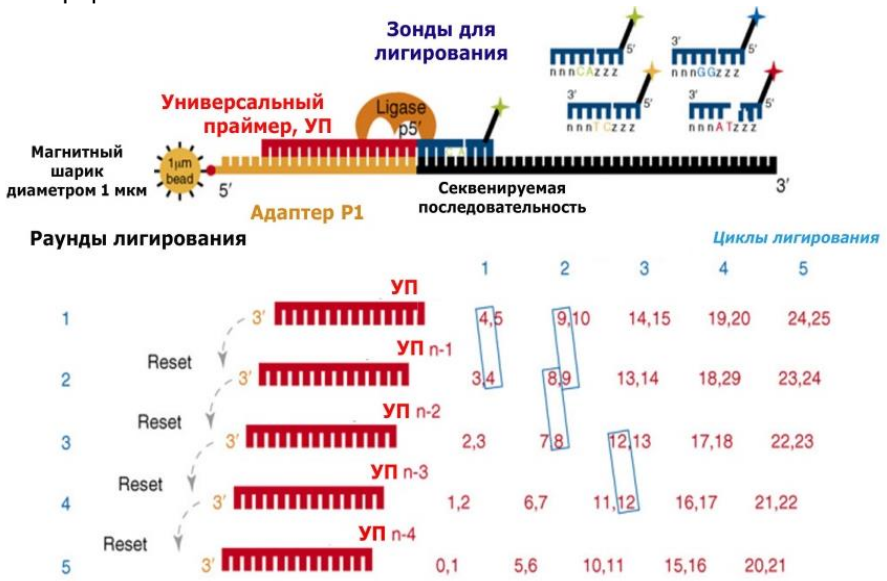



Рис. 5.4. Обобщенная схема функционирования платформы SOLiD, по [Mardis E.R. 2008]

Длина чтения SOLiD изначально составляла 35 бит/с, а на выходе удалась осуществить секвенирование последовательностей размером 3 гигабайта данных за цикл, по [Liu L. et al. 2012]. Благодаря двухосновному методу секвенирования SOLiD может достичь высокой точности 99,85% после фильтрации. С конца 2007 года фирма Applied Biosystems выпустила несколько обновлений оборудования для SOLiD.

Появление платформ, которые стали характеризовать как третье поколение секвенирования, связывают с разработками технологий, использующих пропускание биомолекул через нанопоры («Nanopore sequencing»), встроенные в мембрану биологическую или синтетическую, н-р, по [McGinn S., Gut I.G. 2013; Zhong Y. et al. 2021]. Эти технологии позволили анализировать строение молекул ДНК без включения их в ферментативную репликационную систему, т.е. они не требует стадии амплификации или флуоресцентного мечения и не зависят от ДНК-полимеразы.

В первой декаде XXI века сформировались два основных направления в развитии платформы «Nanopore sequencing» – использование биологических нанопор (пор, образуемых α-гемолизином) или применение твердотельных нанопор, обозначаемых MspA [Derrington I.M. et al. 2010; McGinn S., Gut I.G. 2013]. В результате была создана целая линейка устройств, «инструментов третьего поколения», способных реализовывать «Nanopore sequencing», которые, как ожидалось, могли секвенировать диплоидный геном млекопитающих примерно за 24 часа при общей стоимости около 1000 долларов.

К важным преимуществам «Nanopore sequencing» относят то, что эти технологии не нуждаются в оборудовании, обеспечивающим визуализацию обнаружения нуклеотидов, благодаря чему стало возможным уменьшить размер приборных комплексов до портативного уровня. Так, созданное Oxford Nanopore Technologies устройство MinION Mk1B весит всего 90 г, его размер составляет всего 3,3 × 10,5 × 2,3 см, и, соответственно, оно может уместиться даже на ладони, по [Kono N., Arakawa K. 2019]. При этом приводимые данные о стоимости MinION свидетельствуют о том, что она намного ниже по сравнению с другими массово-параллельными секвенаторами, и составляет всего около 1000 долларов, и за само устройство, и за начальный набор реагентов.

В целом, оборудование, созданное Oxford Nanopore Technologies, позволяет делать прямое прочтение цепей ДНК или РНК в режиме онлайн, при этом портативность устройств и быстрая подготовка библиотек дает возможность секвенировать образцы даже в полевых условиях с минимальными требованиями к пользователям, н-р, [Kono N., Arakawa K. 2019].

### 5.2. Геномика в развитии представлений о геномах различных организмов (вирусы, про- и эукариоты)

Изучение геномных НК вирусов продолжается почти полвека (н-р, по [Fiers W. et al. 1976; Мецлер Д. 1980; Weissenbach J. 2016]) и к началу XXI века уже была накоплена информация о геномах нескольких сотен различных вирусов, что отмечалось ранее в разделе 5.1. Тем не менее, в первые декады XXI века произошло существенное расширение исследований вирусных геномов (н-р, [Krupovic M. et al. 2018; Brandes N., Linial M. 2019; Liang G., Bushman F.D. 2021]), что очевидно связано с несколькими обстоятельствами:

- наличие эффективной методической базы для работы с вирусными геномами;

• опыт использования вирусных геномов и их рекомбинантных аналогов для многих биотехнологий;

• появление новых вирусных угроз от эпидемий до пандемий.

Так, по мнению Simmonds P., Aiewsakun P. (2018) высокопроизводительное секвенирование в настоящее время обеспечивает возможности для широкомасштабных исследований вирусных геномов, включая выявление и изучение геномов новых вирусов, присутствующих в экологических, человеческих клинических, ветеринарных и растительных образцах, что открывает путь к формированию обширного нового каталога вирусов.

Вместе с тем, считается, что вирусы – самые распространенные инфекционные агенты, населяющие почти все экосистемы на Земле, при этом геномы большинства вирусов содержат лишь по несколько генов, белковые продукты которых вовлечены в процессы вирусной репликации и необходимы для образования вирусных оболочек. Установлено также, что вирусы и их геномы чрезвычайно разнообразны и претерпевают быстрые изменения, н-р, по [Moreira D., López-García P. 2009; Brandes N., Linial M. 2019].

Для иллюстрации некоторых сложностей в работе с геномами отдельных видов вирусов представляется целесообразным привести ряд материалов изучения геномов коронавирусов, к которым в настоящее время привлечено особое внимание и понятный интерес в связи с пандемией COVID-19. Так, если ежегодно до 2019 г. включительно, то есть до начала пандемии COVID-19, с ключевыми словами «genome coronavirus» публиковалось от 110 до 190 статей (по БД PubMed), то в 2020 г. таких работ было чуть больше 2,5 тысяч, а в 2021 г. – уже почти 4 тысячи.

Считается, что коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19, относится к вирусному семейству *Coronaviridae*, которое входит в достаточно большой и разнообразный отряд *Nidovirales*. Геномы и другие свойства этих вирусов исследуются уже не одно десятилетие, н-р, [Brian D.A., Baric R.S. 2005; Wu A. et al. 2020; Gulyaeva A.A., Gorbalenya A.E. 2021]. Нидовирусы обладают несегментированными линейными РНК-геномами и, как считают некоторые авторы, с беспрецедентно большим диапазоном размеров от 12 kb до 41 kb. Они реплицируются в цитоплазме, их геномы упаковываются в оболочечные вирионы, различающиеся по форме в зависимости от происхождения вируса. Функционирование геномов нидовирусов происходит путем образования полицистронных мРНК, трансляция которых изучается уже более 20-ти лет. Считается, что такие мРНК детерминируют образование

определенных наборов вирусных белков, среди которых есть необходимые для формирования вирусных оболочек, но остаются и белки с пока нестрого определенными функциями, н-р, по [Gulyaeva A.A., Gorbalenya A.E. 2021].

Виновник пандемии COVID-19, вирус SARS-CoV-2, является вариантом одного из примерно сотни известных видов нидовирусов, н-р, по [Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2020; Gulyaeva A.A., Gorbalenya A.E. 2021]. Геном этого вируса был полностью секвенирован, расшифрован и аннотирован китайскими авторами, а результаты включили в БД «China National GeneBank» (CNA0007332–35), по [Lu R. et al. 2020; Wu A. et al. 2020]. Размер этого генома оценили в 29,8 kbp и представили общий план его строения (Рис. 5.5.).

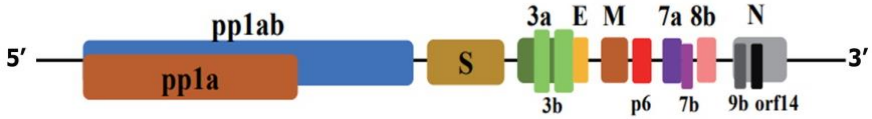



Рис. 5.5. Общий план строения генома вируса SARS-CoV-2 по [Wu A. et al. 2020]. Символами S, E, M, N показаны гены, кодирующие четыре структурных белка вируса (от spike {S}, envelope {E}, membrane {M} и nucleocapsid {N}, соответственно). Кроме того, арабскими цифрами с латинскими буквами обозначены гены, кодирующие различные неструктурные белки. Показан и наибольший ген в геноме SARS-CoV-2, обозначаемый символом pp1ab.

Изучение и уточнение строения генома SARS-CoV-2 продолжается и в настоящее время, н-р, [Bai C. et al. 2022]. Так, было выяснено, что геном SARS-CoV-2 кодирует 29 белков, из них 4 структурных, 16 неструктурных и 9 дополнительных белков. Кроме того, уже более 1228 экспериментальных структур белков, подобных белкам SARS-CoV-2 были сформированы и депонированы в банке белковых данных («The Protein database, PDB»). При этом исследователи полагают, что установление структурных и функциональных свойств белков SARS-CoV-2 облегчит разработку лекарств и вакцин против этого вируса.

Таким образом, геномика вирусов в XXI века стала крупным и весьма сложным направлением исследований в общей геномике, при этом явным отражением взаимосвязей между бурно развивающейся геномикой и изучением разнообразных вирусов можно считать появление терминов виромика («viromics») и виром («virome»), очевидно происходящими от терминов геномика и геном [Lotze M.T., Kost T.A. 2002; Foxman E.F., Iwasaki A. 2011; Liang G., Bushman F.D. 2021].

Под термином «вироm» отдельные авторы понимают наборы вирусов, существующих (или возможных к существованию в зависимости от разных условий) в определенных организмах [Zarate S. et al. 2017; Stern J. et al. 2019; Liang G., Bushman F.D. 2021]. В настоящее время ряд авторов перспективы развития виромики связывают с появлением и применением NGS-технологий [Zarate S. et al. 2017; Noell K., Kolls J.K. 2019; Tan C.W. et al. 2021].

В геномике прокариот с началом XXI века и особенно с появлением NGS очевидно произошел выход на принципиально более высокий уровень исследований. Если в 2001 г. сообщалось о полной расшифровке геномов 38 бактерий (н-р, по [Venter C.J. et al. 2001; International Human Genome Sequencing Consortium 2001]), то уже в середине второй декады XXI века были развернуты работы по широкому сравнительному анализу геномов отдельных видов прокариот. В качестве примера представляется целесообразным привести некоторые материалы изучения геномов бактерий, относящихся к роду *Helicobacter* («genus *Helicobacter*»), по [Cao D.M. et al. 2016; Fischer F. et al. 2016; Thorell K. et al. 2017, 2017a].

Это группа спиралевидных грамотрицательных бактерий состоит, как минимум, из 36 видов, среди которых наибольшее внимание привлекает *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), способная инфицировать различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Известно, что многие виды патологии желудочно-кишечного тракта (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты, рак желудка и др.) связаны именно с инфицированием *H. pylori.* Вместе с тем, у подавляющего большинства инфицированных носителей этой бактерии не обнаруживается никаких симптомов заболеваний [Nejati S. et al. 2018; Авалуева Е.Б. с соавт. 2021].

Первое полное секвенирование генома *H. pylori* (штамм 26695) было выполнено еще в период ранних геномных проектов группой Крейга Вентера [Tomb J.F. et al. 1997]. Геном этих бактерий находился в кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК размером 1667867 bp. В нем удалось выявить 1590 кодирующих последовательностей и идентифицировать ряд генов, в частности, отвечающих за функции подвижности, удаления ионов железа, рестрикции и модификации ДНК.

Через два десятилетий исследователи располагали уже сотнями полногеномных последовательностей различных штаммов *H. pylori* и родственных бактерий, которые были депонированы в БД GenBank и к началу 2017 г. количество таких последовательностей приблизилось к 700, по [Thorell K. et al. 2017, 2017a]. Важным следствием подобной

ситуации стали появившиеся новые возможности для проведения в рамках бактериальной геномики достаточно широких сравнительных исследований родственных геномов с построением моделей эволюционной истории, что было продемонстрировано на примере рода *Helicobacter.*

Так, Cao D.M. et al. (2016) провели так называемый «Core-pan» анализ среди 75 репрезентативных геномов различных штаммов *H. pylori* и 24 геномов бактерий рода *Helicobacter*, не относящихся к *H. pylori*. Этот вид анализа стал использоваться во второй декаде XXI века с тем, чтобы выявлять общие семейства генов, существующие в разных геномах для изучения процессов эволюции, в частности в штаммах любого вида *Helicobacter*, по [Ali A. et al. 2015; Puri A. et al. 2021]. В результате удалось охарактеризовать набор из 1173 консервативных белков в штаммах *H. pylori* и присутствие 673 подобных белков у всех изученных 99 штаммов рода *Helicobacter*, что позволило составить представления о «core and pan genomes» у этих бактерий. Кроме того, было отмечено наличие 79 уникальных участков генома (в общей сложности 202 359 bp), которые были общими для 80% штаммов *H. pylori*, и отсутствовали у других видов *Helicobacter*, по [Cao D.M. et al. 2016]. Некоторые опероны и гены, расположенные в уникальных регионах *H. pylori,* авторы расценили как потенциально связанные с патогенностью и адаптивностью, отметив, что функции, по крайней мере, 54 генов остаются неясными. Кроме того, и ряд других авторов в работах по сравнительной геномике развивали представления «core and pan genomes» рода *Helicobacter* [Thorell K. et al. 2017; Van Vliet A.H. 2017; Zhou G. et al. 2020].

В конце второй декады XXI были получены также важные данные о полиморфизме геномов у разных штаммов *H. pylori*, обнаруженных в Северной, Центральной и Южной Америке. Так, Thorell K. et al. (2017a) проанализировали 401 геном подобных бактерий и подтвердили представления о том, что американские штаммы представляют собой результаты «смешения» между штаммами *H. pylori* европейского и африканского происхождения, без существенного вклада доколумбовых штаммов (hspA merind). При этом удалось идентифицировать пять новых субпопуляций подобных бактерий, большинство из них были европейскими и африканскими гибридами, находившимися под сильным влиянием границ страны, где рекомбинация могла способствовать получению профиля предков. Более того, в американских популяциях присутствовали три гена, кодирующие белки внешней мембраны (alpB, hofC и frpB4), происхождение которых по сделанным

оценкам отличалось от предполагаемого для всего основного генома, что дало основания для гипотезы о возможности существенных различий в истории эволюции для разных генов.

Как следствие Thorell K. et al. (2017) пришли к заключению о том, что на американском континенте проходила быстрая эволюция штаммов *H. pylori* (после сравнительно короткого периода интенсивной миграции), и это дает основания полагать о возможности весьма динамичных эволюционных процессов у бактерий, чем считалось ранее.

О впечатляющем прогрессе бактериальной геномики убедительно свидетельствуют, например, материалы БД RefSeq NCBI («The Reference Sequence»), по [Haft D.H. et al. 2018; Li W. et al. 2021].

Создание БД RefSeq NCBI началось в самом конце XX века [Maglott D.R. et al. 2000], как специализированного информационного геномного ресурса, содержащего постоянно обновляемые новые сведения о расшифровке секвенируемых геномов и установлением информативных имен идентифицируемым генам, для которых будут формироваться соответствующие аннотации. К настоящему времени появились новые версии этой БД, которые детализировали и расширили использованные модели белковых семейств и белковых доменов, по [Lu S. et al. 2020]. Информационные массивы, содержащиеся в БД RefSeq, кратно увеличились (в частности, из-за широкого использования NGS в исследованиях геномов прокариот). Так, в БД RefSeq уже имеется около 200 тыс. секвенированных и аннотированных геномов прокариот (бактерий и архей), а также около 150 млн белков, кодируемых этими геномами по [Li W. et al. 2021].

Таким образом, геномика прокариот стала весьма успешным и популярным направлением в общей геномике, а собранные материалы составили обширные базы данных, работа с которыми требует использования специальных биоинформационных технологий. При этом имеющиеся достижения (н-р, коллекция RefSeq геномов прокариот) свидетельствуют о неравномерной представленности видов, среди которых особенно многочисленны материалы о геномах бактерий, патогенных для человека [Li W. et al. 2021], что, естественно, создает предпосылки для целенаправленной борьбы с инфекционными заболеваниями. В связи с этим представляется целесообразным особо отметить, что при NCBI существует и активно функционирует команда по обнаружению патогенов, формирующая на данной основе информационные ресурсы об устойчивости к противомикробным препаратам (AMR), по [Sayers E.W. et al. 2021].

В XXI веке изучение геномов эукариот также приобрели чрезвычайно широкий и массовый характер, при этом наряду с очевидно наиболее значимыми исследованиями генома человека значительное внимание уделялось и геномам одноклеточных эукариот и прежде всего дрожжей, особенно популярных в биотехнологии. Основные материалы об этой разнообразной группе эукариот, включающей главную модельную систему – штаммы *Saccharomyces cerevisiae*, а также ещё о более 1000 других известных видах, подробно рассматриваются во многих обзорах, н-р, [Hittinger C.T. et al. 2015; Koster C.C. et al. 2022; Shrivastava A. et al. 2023]. При этом только за один 2022 г. геномике дрожжей в целом были посвящены тысячи публикаций (по ключевым словам «yeast genomics» более 1700 в БД PubMed и более 5500 в БД ScienceDirect).

Установлено, что многочисленные виды дрожжей широко распространены в природе, обладают сравнительно небольшими геномами (~10-20 Mbp), при этом генетически разнообразны и успешно культивируются, что делает их удобными объектами для исследований и для промышленных биотехнологий [Hittinger C.T. et al. 2015; Koster C.C. et al. 2022; Shrivastava A. et al. 2023]. Вместе с тем, отмечается, что лишь малая часть биоразнообразия и метаболических возможностей дрожжей используется к указанному времени промышленностью и наукой.

В целом, за прошедшие 25 лет со времени расшифровки первого генома *Saccharomyces cerevisiae* [Goffeau A. et al. 1996] и особенно с началом активного использования технологий NGS сведения о геномах дрожжей невероятно расширились, н-р, по [Shen X.X. et al. 2018; Libkind D. et al. 2020; Conti A. et al. 2021]. Так, по данным Libkind D. et al. (2020) к концу второй декады XXI века геномы примерно 300 из 1500 описанных видов дрожжей были полностью секвенированы, и геномные последовательности ряда штаммов, выведенных из нескольких изолятов, стали доступны даже для популяционных геномных исследований. При этом отмечалось, что, хотя большинство исследований до настоящего времени проводилось на штаммах дрожжей, выделенных из так называемой антропной среды (т.е. из среды, сформированной в результате деятельности человека), начала формироваться тенденция к расширению работ со штаммами дрожжей, существующих в естественной среде. После секвенирования геномов ряда таких штаммов увеличились возможности дрожжевой геномики, связанные в частности с созданием новых моделей эволюции дрожжей.

Вместе с тем, результаты применения NGS и биоинформационных технологий обеспечили сборку ядерных геномов четырех из восьми известных видов *Saccharomyces*, н-р, по [Libkind D. et al. 2020]. В новые аннотации таких геномов, кроме генов, кодирующих белки, тРНК и рРНК, были включены различные генетические элементы эукариот, такие как: центромеры, Ty-элементы транспозаз, а также субтеломерные повторы (X'и Y'). Изучение динамики повторяющихся областей геномов в Ty-элементах и повторах позволяют устанавливать их вклады в различия размеров геномов, в частности, между *S. cerevisiae* и *S. paradoxus*, н-р, [Czaja W. et al. 2019; Libkind D. et al. 2020].

Как следствие, полученные к настоящему времени результаты изучения геномов вирусов, прокариот и эукариотических микроорганизмов стали важной составляющей «больших данных», которые обеспечивают создание эффективных биотехнологий, включая промышленные, и развитие биоэкономики, н-р, [O'Driscoll A. et al. 2013; Boyarov A. et al. 2021; Onyema V.O. et al. 2023].

### 5.3. От геномики к биотехнологиям и биоэкономике, геномное редактирование и некоторые перспективы

Прикладные аспекты в достижениях геномики (в частности, новые сведениях о геномах вирусов, прокариот и эукариотических микроорганизмов) охватывают чрезвычайно широкий круг возможностей, ориентированных на решение различных биоинженерных задач от конструирования автономно реплицирующихся вирусных векторов и разработок методов молекулярной диагностики до создания продуцентов новых промышленных ферментов. Например, Abrahamian P. et al. (2020) в своем большом обзоре проанализировали ряд новых стратегий векторной инженерии с использованием вирусов растений, а также биотехнологий, способных обеспечить производство терапевтических белков человека и животных в растительных клетках.

Как весьма показательные, можно оценить и результаты геномных исследований вируса SARS-CoV-2, которые способствовали решению различных прикладных задач в борьбе с короновирусной пандемией. Полученные данные сыграли определяющие роли в создании эффективных диагностических методов и в разработках подходов к получению потенциальных терапевтических средствах против COVID-19, н-р, [Singh S.P. et al. 2021; Bai C. et al. 2022].

Представляется важным отметить и недавно появившийся обстоятельный обзор о возможностях создания перспективных биотех-

нологий на основе так называемых гигантских вирусов для получения широкого спектра промышленных ферментов [De Oliveira E.G. et al. 2022]. По приводимым материалам указанные ядерно-цитоплазматические ДНК-содержащие вирусы (*Nucleocytoviricota*) имеют сложные геномы, которые могут достигать размера 2,7 Mb и содержать десятки или даже сотни генов. Анализ геномов ряда представителей гигантских вирусов позволил выделить несколько генов, перспективных для использования в биотехнологических разработках. Цитируемые авторы сосредоточили внимание, в частности, на генах, детерминирующих ферменты, участвующих в углеводном обмене, репликации ДНК и процессинге РНК.

В целом, перечень биотехнологий, разработанных с использованием достижений геномики, к настоящему времени стал чрезвычайно широким. Конечно, приведенные здесь примеры, а также те, которые уже кратко рассматривались ранее в главах 2, 3 и 4, не претендуют на сколько-нибудь репрезентативное отражение накопленного гигантского материала по данной проблематике. Вообще подобный комплекс задач, очевидно, мог бы потребовать многолетней работы нескольких крупных научных коллективов. С учетом этого ниже будут приведены некоторые сведения, касающиеся только одного, но весьма яркого и особо значимого достижения геномики XXI века – геномного редактирования на основе так называемой «CRISPR-Cas9» технологии.

О высокой значимости подобных работ в области редактирования геномов свидетельствует в частности то, что в 2020 г. создание CRISPR-Cas9 – одной из предназначенных для этого технологий, было отмечено присуждением нобелевской премии Doudna J.A. и Charpentier E., н-р, по [Strzyz P. 2020].

Начальные шаги на пути к созданию технологии CRISPR-Cas9 были связаны с обнаружением в геномах многих организмов, так называемых кластеров из регулярно повторяющихся коротких палиндромных повторов («Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR»). Разнообразные сведения о CRISPR широко представлены во многих публикациях, н-р, [Baltimore D. et al. 2015; Pieczynski J.N. et al. 2019; Ziegler H., Nellen W. 2020]. В таких кластерах обычно выделяют лидерную последовательность и прямые короткие повторяющиеся последовательности, которые разделяют уникальные участки – спейсеры. Вместе с лидерной последовательностью эти спейсеры и повторы составляют массив CRISRP [Burmistrz M. et al. 2020].

Параллельно и далее стали накапливаться разнообразные данные о том, что широко распространенные CRISPR взаимодействуют с особыми белками, обозначаемыми аббревиатурой Cas (CRISPR associated protein), которые обладают эндонуклеазной активностью. Эти белки играют эффекторную роль в системах CRISPR-Cas, они кодируются генами CAS, обычно расположенными рядом с массивом CRISPR, по [Jansen R. et al. 2002; Burmistrz M. et al. 2020].

По существующим представлениям считается, что системы, образуемые CRISPR и белками Cas, выполняют роли адаптивной иммунной защиты от фагов и плазмид, которая формируется у архей и большинства исследованных бактерий, н-р, [Koonin E.V. et al. 2017; Burmistrz M. et al. 2020; Dehshahri A. et al. 2021]. При этом системы CRISPR-Cas подразделяют на два больших класса, для первого из которых характерны мультисубъединичные эффекторные комплексы, а для второго – эффекторные модули с одним белком.

Поскольку система CRISPR-Cas9, которая относится к CRISPR типа II, и привлекает наибольшее внимание исследователей, занимающихся разработками биотехнологий редактирования геномов (н-р, [Zhang C. et al. 2018; Kotagama O.W. et al. 2019; Rönspies M. et al. 2021]) представляется целесообразным рассмотреть некоторые материалы, касающиеся особенностей её строения и функционирования.

Многочисленные и интенсивные исследования CRISPR-Cas9 дали основания считать, что она состоит из нуклеазы, называемой Cas9, и особой «направляющей» РНК (guide RNA или gRNA) н-р, по [Jiang F., Doudna J.A. 2017; Meaker G.A. et al. 2020].

Показано, что образующаяся при иммунном ответе бактерий gRNA состоит из двух компонентов: транс-активирующей РНК («tracrRNA») и так называемой CRISPR RNA («crRNA»). При этом «crRNA» предназначена для распознавания и связывания целевой области ДНК, а «tracrRNA» вовлекается в процесс созревания «crRNA» и её ассоциацию с нуклеазой Cas9, по [Meaker G.A. et al. 2020].

В модельных условиях, предназначаемых для целенаправленного редактирования генома, предполагается использование специально синтезированной химерной направляющей РНК («sgRNA»), которая способна выполнять обе эти функции, по [Meaker G.A. et al. 2020; Babu K. et al. 2021].

В настоящее время получены детальные характеристики белка Cas9 из многих микроорганизмов. Так, при запросе «Cas9» в БД UniProt можно получить более ста ответов о соответствующих белках,

которые существенно различаются по молекулярным массам (например, G3ECR1 · CAS9_STRTR – 1409 а.о. и J7RUA5 · CAS9_STAAU – 1053 а.о.) и другим свойствам.

К наиболее изученным Cas9 относят белок из *Streptococcus pyogenes*, н-р, [Jiang F., Doudna J.A. 2017; Meaker G.A. et al. 2020; Wang J. et al. 2023].

Установлено, что этот Cas9 (собственно сайт-специфическая ДНК-эндонуклеаза) представляет собой полипептидную цепь из 1368 а.о., в которой выделяют несколько доменов и других структурных элементов. Схема доменного строения Cas9 из *Streptococcus pyogenes*, показана на Рис. 5.6., по [Wang J. et al. 2023].

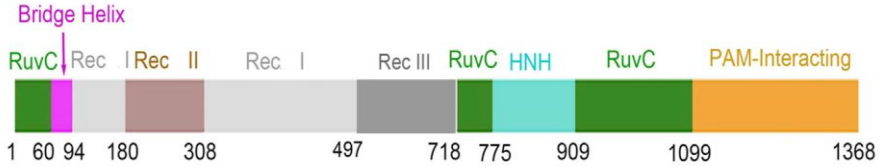



Рис. 5.6. Схема доменного строения Cas9 из *Streptococcus pyogenes*, по [Wang J. et al. 2023] (расшифровка использованных аббревиатур дана ниже в тексте)

В существующих моделях строения Cas9 некоторые авторы выделяют две составные части («lobe»), одну из которых определяют как нуклеазную (the nuclease, NUC lobe), а вторую – как узнающую (the recognition, REC lobe), н-р, [Meaker G.A. et al. 2020; Chuang C.K., Lin W.M. 2021; Wang J. et al. 2023].

В качестве примера, на Рис. 5.7. представлена модель Meaker G.A. et al. (2020), которая показывает взаиморасположение основных доменов других структурных элементов Cas9, а также их взаимодействие с химерной направляющей РНК («sgRNA»).

В составе NUC lobe особое внимание уделяется домену, обозначаемому HNH (от «HNH-like nuclease domain») и трем участкам, отмеченным на Рис. 5.6., как RuvC домен (от «RuvC-like nuclease domain»), которые непосредственно связаны с проявлениями нуклеазной активности.

Функционирование домена HNH регулируется «направляющей» РНК (gRNA). Эта РНК обеспечивает точное узнавание места первого однонитчатого разрыва благодаря комплементарному взаимодействию с разрезаемой «целевой» нитью ДНК – мишени [Meaker G.A. et al. 2020; Babu K. et al. 2021; Wang J. et al. 2023].

Второй домен (RuvC) отвечает за разрезание другой, «нецелевой» нити. Таким образом, обеспечивается появление сайт-

специфических двухцепочечных разрывов, положение которых определяется с помощью gRNA, выступающей ключевым регуляторным элементом в молекулярной машине CRISPR-Cas9.

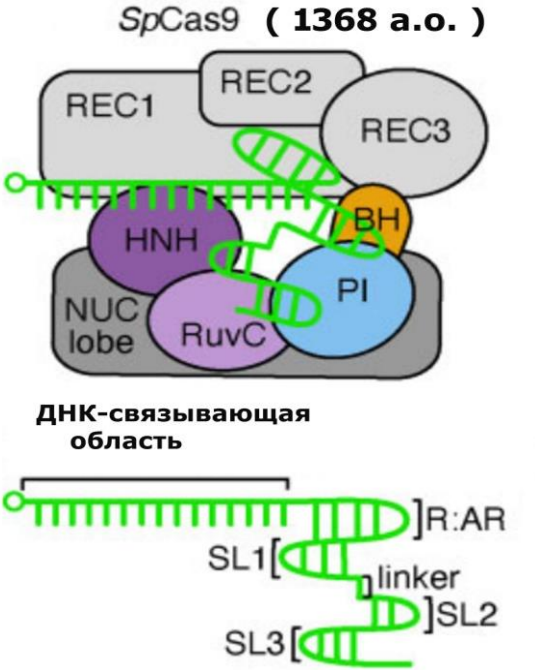



Рис. 5.7. Модель строения Cas9 из *Streptococcus pyogenes*, включающая Cas9 sgRNA комплекс и основные общие элементы структуры sgRNA, по [Meaker G.A. et al. 2020; Babu K. et al. 2021] (расшифровка использованных аббревиатур дана в тексте)

Еще одним принципиально важным доменом в NUC lobe является С-концевой участок полипептидной цепи Cas9, который необходим для распознавания и связывания, так называемого протоспейсерного мотива в gRNA или sgRNA (protospacer adjacent motif, PAM). Соответственно этот С-концевой участок часто называют PAM-interacting доменом. Он обозначен аббревиатурой PI на Рис. 5.7.

Существующие модели описывают REC lobe, как область, состоящую из трех $\alpha$-спиральных доменов Hel I, II и III или Rec I, II и III [Meaker G.A. et al. 2020; Chuang C.K., Lin W.M. 2021; Wang J. et al. 2023]. При этом отмечается, что домены Rec II и III в ходе реакции претерпевают крупномасштабные конформационные изменения по отношению к нуклеазным доменам и обеспечивают раскрытие внут-

римолекулярной щели для взаимодействия с молекулами целевых нуклеиновых кислот.

Важную роль в происходящих процессах отводят также сравнительно небольшому участку молекулы Cas9, богатому аргининовыми а.о., который называют мостиковой спиралью (bridge helix). На Рис. 5.7. этот участок обозначен аббревиатурой BH.

Считается, что для реакции целевая область определяется 20-нуклеотидным «спейсером» в «crRNA», комплементарным целевому «протоспейсеру» в соответствующей ДНК [Meaker G.A. et al. 2020; Chuang C.K., Lin W.M. 2021; Wang J. et al. 2023]. Для распознавания мишени протоспейсер должен быть замещен на 3'-конце несколькими нуклеотидами, называемыми мотивом, примыкающим к протоспейсеру. По приводимым данным для белка SpCas9 это 5'-NGG-3'.

Для выполнения геномного редактирования необходимо, чтобы на 3'-конце целевого локуса присутствовал правильный PAM, тогда последующее конструирование gRNA с другой спейсерной областью позволяет нацеливаться на другое геномное местоположение. Когда целевая область найдена, основания перед PAM плавятся и связываются с комплементарной областью gRNA. Как только комплекс связывается, две нуклеазы производят двухцепочечный разрыв на 3-4 нуклеотида вверх по «потоку» от PAM. Появление двухцепочечного разрыва индуцирует эндогенный механизм репарации ДНК, обычно обеспечивающего негомологичный путь соединения концов [Meaker G.A. et al. 2020; Chuang C.K., Lin W.M. 2021; Wang J. et al. 2023].

В эукариотических клетках описаны два основных механизма репарации двухцепочечных разрывов. Один из этих механизмов определяют, как негомологичное соединение концов («the non-homologous end joining, NHEJ»), н-р, по [Ziegler H., Nellen W. 2020]. NHEJ, как правило, приводит к нокауту генов из-за быстрого «аварийного соединения» концов ДНК, что сопровождается небольшими вставками или делециями, которые нарушают рамку считывания в кодирующей последовательности.

Другой механизм – гомологичное направленное восстановление («homology directed repair, HDR»), восстанавливает поврежденную последовательность за счет гомологичной рекомбинации, н-р, с соответствующим участком гомологичной хромосомы. Более того оказалось, что с помощью этого механизма практически любая последовательность может быть введена, удалена или заменена при условии, что она несет фланкирующие последовательности, которые соответству-

ют последовательности рядом с местом разреза, н-р, по [Ziegler H., Nellen W. 2020].

Знание молекулярных механизмов работы систем CRISPR-Cas9 (и других подобных систем) открывает возможности на их основе формировать различные инструменты для тонких манипуляций с генами как про-, так и эукариот [Baltimore D. et al. 2015; Burmistrz M. et al. 2020; Ziegler H., Nellen W. 2020].

Таким образом, биотехнология на основе CRISPR-Cas9 рассматривается как управляемая эндонуклеазной системой, позволяющая осуществлять сайт-специфические двухцепочечные ДНК-разрывы и последующие лигирования с высокоточным внесением вставок или делеций, или даже с редактированием одиночных оснований, н-р, по [Jiang F., Doudna J.A. 2017; Meaker G.A. et al. 2020].

Наконец, представляется важным отметить, что к настоящему времени уже несколько групп исследователей продемонстрировали способности искусственных систем CRISPR-Cas к практической работе в клетках эукариот, (как минимум, дрожжей и растений), н-р, [Sontheimer E.J., Barrangou R. 2015; Buyel J.F. et al. 2021; Ploessl D. et al. 2022].

Технологии редактирования геномов продолжают развиваться и в них наряду с белком Cas9 в ряде публикаций обсуждаются возможности применения эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN), а также нуклеаз цинковых пальцев (ZFN), самонаводящихся эндонуклеаз и т.д., н-р, [Akram F. et al. 2023; Das N. et al. 2023]. При этом цитированные авторы значительное внимание уделили перспективам использования технологий редактирования геномов для получения промышленно значимых микроорганизмов.

Пока по ряду причин среди этих инструментов наибольшее предпочтение отдается CRISPR/Cas9, н-р, [Akram F. et al. 2023; Das N. et al. 2023]. Среди достоинств CRISPR/Cas9 отмечают сравнительную простоту его использования при высокой эффективности и меньшей стоимости разработок. Подчеркивается, что методы CRISPR/Cas9 уже нашли практическое применение, н-р, в пищевых биотехнологиях. Кроме того, в условиях ковидной пандемии технология CRISPR продемонстрировала большой потенциал в обеспечении ранних и простых методов обнаружения вирусов, а также в разработках вакцин и поисках путей к эффективному лечению.

Вместе с тем, существуют и потребности в дальнейшем изучении условий применения CRISPR/Cas9, в частности в широком анализе взаимосвязей между активностью белка Cas9 и соотношением

Cas9/sgRNA, н-р, [Akram F. et al. 2023; Das N. et al. 2023]. Остаются также многочисленные этические, моральные и экологические проблемы, связанные с редактированием генома человека, без решения которых трудно ожидать активного использования подобных технологий в медицине и фармацевтической промышленности. Имеющиеся сведения о странах-лидерах по количеству патентных заявок на технологии CRISR представлены на Рис. 5.8.

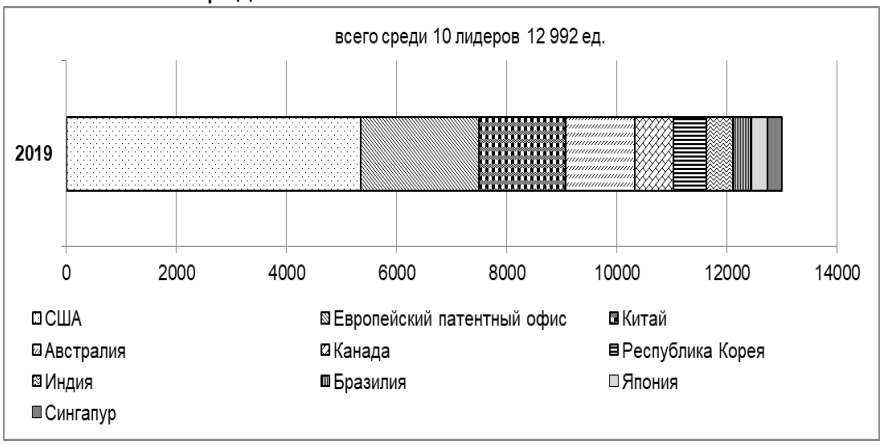



Рис. 5.8. Страны-лидеры по количеству патентных заявок CRISPR, ед., 2019, по [Statista]

В целом, можно сделать общее заключение о том, что уже на данном этапе развития технологии редактирования геномов позволяют целенаправленно вносить изменения в ДНК модельных организмов на геномном уровне и получать от них биотехнологически важные продукты, и по данным Bloomberg (https://www.bloomberg.com/) рынок технологий редактирования генома с использованием CRISPR к 2028 году превысит 15,84 млрд долл.

Исследования геномов вирусов, прокариот и эукариот, а также осуществление их целенаправленных изменений с помощью генетического редактирования в интересах биоэкономики так или иначе ориентированы на получение организмов, способных к биосинтезам особых наборов продуктов генной экспрессии. Иными словами, предпринимаемые усилия должны реализоваться на молекулярном уровне в виде определенных транскриптов и белков. В свою очередь, наборы указанных макромолекул уже более двух десятилетий являются объектами изучения транскриптомики и протеомики. Достижениям этих двух омик посвящается следующая глава данной монографии.

## Глава 6. Формирование транскриптомики и протеомики, их роли в развитии биотехнологий для биоэкономики

Становление и развитие двух важнейших омик – транскриптомики и протеомики, происходит уже более двух десятилетий и непосредственно связано с достижениями геномики, н-р, [Примроуз С., Твайман Р. 2008; Grassmann J. et al. 2012; Wörheide M.A. et al. 2021]. Так, ещё в конце последней декады XX века ряд авторов стали подразделять геномику на структурную (с главными целями, предусматривающими полное секвенирование и аннотирование геномов разных организмов) и функциональную, которая ориентировалась на системное изучение молекулярных продуктов, синтезируемых под геномным контролем, н-р, [McKusick V.A. 1997; Rastan S., Beeley L.J. 1997]. К сфере функциональной геномики относили разнообразные задачи, связанные с изучением наборов из множества транскриптов – РНК (транскриптомика) и белков, состоящих из полипептидных цепей – прямых белковых продуктов генной экспрессии (протеомика). Особый интерес к этим задачам определялся, в частности тем, что по существовавшим (и существующим) представлениям изменения наборов транскриптов и белков отражают и ход нормального развития, и течение патологических процессов. Как следствие, предполагалось, что функциональная геномика открывает новые возможности для получения и расширения фундаментальных знаний о жизни и создает предпосылки для множества прикладных разработок.

Начальные этапы формирования функциональной геномики начали активно обсуждаться в научном сообществе на рубеже XX и XXI веков [Wilkins M.R. et al. 1997; Velculescu V.E. et al. 1999; Jongeneel C.V. 2000; Anderson N.G. et al. 2001; Говорун В.М., Арчаков А.И. 2002; Шишкин С.С. 2002]. Уже в тот период в функциональной геномике стали особо выделять транскриптомику и протеомику. Теперь транскриптомику и протеомику часто относят к четырем большим или главным омикам («major omics») [Capozzi F., Bordoni A. 2013; Amer B., Baidoo E.E.K. 2021; Wei L.Q. et al. 2021].

Основными объектами исследований транскриптомики считаются транскриптомы бактерий, одноклеточных эукариот, различных животных, включая человека, и растений, что находит отражение в соответствующих публикациях, н-р, [Güell M. et al. 2011; Oud B. et al. 2012; Carnevali D. et al. 2017; He D. et al. 2021]. Многие из подобных работ прямо или опосредованно связаны с решениями отдельных биотехно-

логических задач, н-р, [Oud B. et al. 2012; He D. et al. 2021]. Соответствующие материалы приводятся в разделе 6.1.

Формированию современной протеомики предшествовал продолжительный, почти двадцатилетний период широких системных исследований белковых продуктов генной экспрессии, которые базировались на использовании двумерного электрофореза в полиакриламидном геле [O'Farrell P.H. 1975; Anderson N.G., Anderson L. 1982; Шишкин С.С. 1983]. Этот период можно называть догеномным, за которым последовали геномный и постгеномный (см. раздел 6.2.).

Представляется важным отметить, что термины «протеом» и «протеомика» были сформулированы и начали использоваться в научной литературе в середине последней декады XX века, н-р, [Dunn M.J. et al. 1995; Wasinger V.C. et al. 1995], практически параллельно с активной реализацией ранних геномных проектов (см. гл. 5).

В XXI веке протеомика бурно развивалась, и ее достижения находят отражение во множестве обзоров. Так, в БД ScienceDirect было аннотировано около 2800 обзоров, опубликованных только в течение 2022 г. Некоторые материалы о достижениях протеомики будут представлены в разделе 6.2.

К настоящему времени транскриптомика, протеомика и ряд других «омик» стали играть важные роли в развитии промышленных и сельскохозяйственных биотехнологий, в частности, связанных с улучшением качества продукции и стабильности производства, н-р, [Van Emon J.M. 2016; Amer B., Baidoo E.E.K. 2021; Okoye C.O. et al. 2023]. Некоторым исследованиям, отражающим движение от транскриптомики и протеомики к промышленным, сельскохозяйственным, биомедицинским и другим биотехнологиям, составляющим основы биоэкономики, будет посвящен раздел 6.3.

### 6.1. Транскриптомика и транскриптомные технологии

Термин транскриптомика («transcriptomics») получил значительное распространение в научной литературе в XXI веке, причем в первой декаде число публикаций с ключевым словом «transcriptomics», аннотированных в БД PubMed оказалось около 3100, а в БД ScienceDirect – 4500. Во второй декаде соответствующие показатели достигли величин 16000 и 41000, т.е. ежегодно в среднем почти по 1300 и 3340 публикаций соответственно. Далее за один только 2022 г. в БД PubMed было аннотировано более 3000 работ и более 13000 работ в БД ScienceDirect. Эти цифры, по нашему мнению, наглядно иллюстрируют происходящий экспоненциальный рост транскриптомных

исследований в мире. Естественно, в нашей монографии не ставилась задача проанализировать сколько-нибудь подробно существующий информационный массив транскриптомных данных, однако представлялось целесообразным ниже рассмотреть некоторые транскриптомные методы и технологии, которые могут иметь значение не только для фундаментальной науки, но и найти применение в биоэкономике.

В начале второй декады XXI века транскриптомику уже стали рассматривать не как часть функциональной геномики, а как вполне самостоятельную научную дисциплину с особыми объектами исследований – транскриптомами, н-р, [Güell M. et al. 2011; Oud B. et al. 2012; Sequeira P.A. et al. 2012]. При этом нельзя не отметить, что пока сохраняются несколько неопределенные представления о том, что такое транскриптомы.

По мнению некоторых авторов, понятие «транскриптом» обозначает полный набор транскриптов, которые могут быть детерминированы геномом данного организма («Whole transcriptome analysis» или «Whole-genome expression analysis»), н-р, по [Jiang Z. et al. 2015; Carnevali D. et al. 2017; He D. et al. 2021]. В этом случае полный анализ транскриптома должен предусматривать выявление как кодирующих, так и некодирующих РНК и их количественные характеристики с учетом дифференциальной экспрессии генов в клетках, тканях, органах, иными словами, во всем организме. Хотя такой анализ необычайно сложен, он принципиально важен еще и потому, что обеспечивает доказательный подход к получению прямых функциональных характеристик при аннотации генов / геномов, которые часто определяют в основном по результатам геномного секвенирования (см. главу 5).

Многие авторы определяют транскриптом, как специфический набор транскриптов, представленный в клетках определённого типа у одноклеточных и многоклеточных организмов [Grün D., Van Oudenaarden A. 2015; Madzak C. 2018; Armand E.J. et al. 2021]. Очевидно, что такой транскриптом способен отражать функционирование только части генома и может сильно меняться даже в одноклеточных организмах в зависимости от условий окружающей среды. У многоклеточных организмов при таком подходе надо признавать существование многих транскриптомов, меняющихся при клеточной дифференцировке, а также при разных формах патологии [Taymaz-Nikerel H. et al. 2016; Saviano A. et al. 2020; Armand E.J. et al. 2021; Shaw R. et al. 2021].

Вне зависимости от выбора определения «транскриптом» очевидно, что в транскриптомы входят:

- во-первых, множество транскриптов, которые образуются в результате регулируемой экспрессии генов, детерминирующих определенные белки, включая их разнообразие, возникающее за счет альтернативного сплайсинга, множественности промоторов, редактирования мРНК, также других механизмов посттранскрипционных модификаций (н-р, по [Bhadra M. et al. 2020; Teichert I. 2020; Шишкин С.С. 2021]);
- во-вторых, наборы транскриптов, которые образуются при экспрессии генов, некодирующих какие-либо белки, а представляющие собой различные длинные некодирующие РНК (lncRNAs) включая рибосомные и транспортные РНК, а также большое число малых ядерных РНК (snRNAs) и микро-РНК (miRNAs).

Соответственно, исследования транскриптомов требуют решения широкого комплекса сложных экспериментальных задач, для чего используется множество специальных технологий, по [Jathar S. et al. 2017; Jarroux J. et al. 2017; Correia de Sousa M. et al. 2019]. Более того, получаемые экспериментальные данные нуждаются в дальнейшем компьютерном анализе с тем, чтобы можно было бы получить адекватные и доказательные ответы.

Известен ряд эффективных технологий, используемых в транскриптомных исследованиях (н-р, [Jathar S. et al. 2017; Shaw R. et al. 2021]), некоторые из них представляется целесообразным особо отметить.

В первой декаде XXI века развитие транскриптомики во многом базировалось на технологиях так называемого серийного анализа генной экспрессии (Serial analysis of gene expression, SAGE), н-р, [Matsumura H. et al. 2005; Gnatenko D.V. et al. 2009], SAGE начал применяться еще в конце XX века [Velculescu V. et al. 1995, 1999]. Эта технология рассматривалась как фактически первый высокопроизводительный многоэтапный способ, позволяющий определять содержания каждого транскрипта в клеточных популяциях, по [Matsumura H. et al. 2005; Gnatenko D.V. et al. 2009; Jathar S. et al. 2017; Singh D. et al. 2017].

SAGE основан на преобразовании транскриптов сначала в пул кДНК и на генерации на них лигированием коротких участков «меток» (The expressed sequence tag), олигонуклеотидами, содержащими сайты рестрикционных ферментов на 3'-конце. Затем соответствующая рестриктаза (типа IIS BsmFI) отщепляет от синтезированных кДНК «метки» (15 bp в 3'-направлении от сайта узнавания) и «метки» встра-

иваются в плазмидный вектор, клонируются и секвенируются (н-р, технологией «Sanger sequencing» [Velculescu V. et al. 1995; Nielsen K.L. 2008]).

Эта технология позволила идентифицировать многие неаннотированные транскрипты, а также показала участки (гены), кодирующие lncRNAs, которые широко распределены по разным хромосомам геномов, н-р, [Mercer T.R. et al. 2009; Gibb E.A. et al. 2011; Lee T.L. et al. 2012].

В последующем особое распространение получили технологии, обозначаемые RNA-Seq. В первой декаде XXI века рост числа ежегодных публикаций с ключевыми словами «RNA-Seq» составил от 87 (за 2001 г.) до 471 (за 2010 г.), во второй декаде – от 653 (за 2011 г.) до 8940 (за 2020 г.), а за 2022 г. их количество превысило 13 тысяч (по БД ScienceDirect).

RNA-Seq (сокращение от «секвенирование РНК») представляет собой набор технологий, в которых используются различные виды NGS (см. раздел 5.1.) для выявления присутствия и определения количества множества транскриптов в биологическом образце в данный момент времени, что дает возможность изучать изменяющийся клеточный транскриптом, н-р, по [Wang Z. et al. 2009; Jathar S. et al. 2017; Shaw R. et al. 2021].

В самом общем виде технологии RNA-Seq можно описать как ряд последовательных этапов. На первом этапе осуществляется выделение транскриптов из биологических образцов, далее с помощью обратной транскрипции получают наборы соответствующих кДНК, далее фрагментируют молекулы кДНК для получения фрагментов определенной длины, лигируют концы фрагментов (с одной или двух сторон) специально приготовленными адапторными последовательностями и формируют из них библиотеку фрагментов кДНК. Подробные сведения о создании таких библиотек фрагментов кДНК приводятся во многих публикациях, н-р, [Ребриков Д.В. с соавт. 2015].

На втором этапе осуществляют секвенирование обычно так называемых «коротких» фрагментов (после или без предварительной амплификации) с использованием выбранной технологии NGS, добиваясь высокой достоверности результатов за счет десятков или сотен повторных считываний.

На третьем этапе с помощью биоинформационных технологий последовательности, полученные при считываниях, сравниваются («выравниваются») с эталонным геномом или транскриптомом и могут подразделяться, например, на три типа: считывания экзонов, считы-

вания экзон-интронных соединений (junction reads) и считывания концевых поли(А) последовательностей, н-р, по [Wang Z. et al. 2009]. При получении конечного результата указанные три типа последовательностей могут быть применены для создания профиля экспрессии с базовым разрешением для каждого гена.

В настоящее время для решения итоговой биоинформационной задачи по анализу и сборке полученных считываний используются различные алгоритмы, например, MIRA, RAY и TRINITY, по [Guerrero-Sanchez V.M. et al. 2019]. Схематически в общем виде реализация технологии RNA-Seq (в качестве примера с прибором Ion Torrent для NGS) показана на Рис. 6.1.

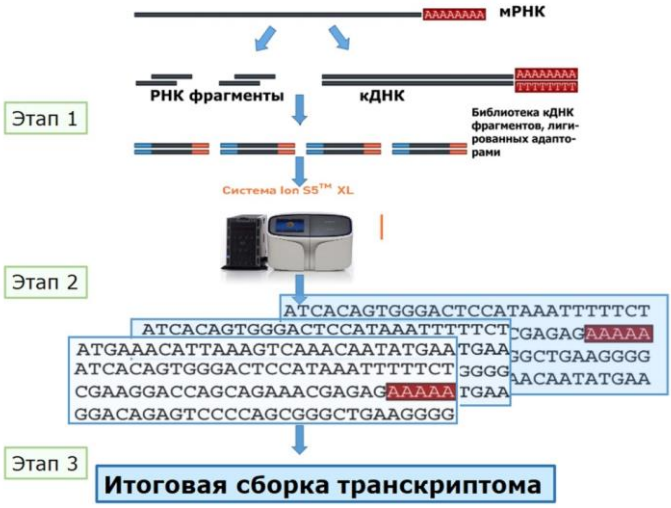



Рис. 6.1. Обобщенная схема реализации технологии RNA-Seq (в качестве примера, с прибором Ion Torrent для NGS), по [Wang Z. et al. 2009; Jathar S. et al. 2017; Shaw R. et al. 2021] (остальные пояснения даны в тексте)

Технологии NGS в ходе RNA-Seq способны обеспечивать порядка 20-40 миллионов считываний, что достаточно для обнаружения обычных протяженных транскриптов, хотя при стандартных условиях существуют некоторые ограничения, особенно, при идентификации новых транскриптов с низким содержанием, н-р, по [Jathar S. et al. 2017]. Чтобы решить эту проблему, предлагается выделять РНК из разных клеточных компартментов до секвенирования и использовать специальные модификации реакции амплификации, что позволяет увеличить содержание уникальных транскриптов. Отмечается, что, наряду с профилированием транскриптомов, технологии RNA-Seq мо-

гут находить применение при идентификации новых альтернативно сплайсированных транскриптов (изоформ) и продуктов слияния генов, по [Jathar S. et al. 2017].

Представляется важным отметить, что с внедрением Oxford Nanopore Technologies и соответствующего оборудования (см. раздел 5.1.) появились возможности осуществлять высококачественные сборки транскриптомов de novo, сочетая точность и надежность «коротких» считываний с информацией о структуре экзонов, полученной из длинных, но подверженных ошибкам считываний. Для этих целей разрабатывается соответствующее программное обеспечение, позволяющее формировать «гибридные» сборки, которые содержат больше полноразмерных генов и альтернативных изоформ по сравнению с материалами, полученными только на основе данных «коротких» считываний, н-р, [Prjibelski A.D. et al. 2020].

Среди множества работ, иллюстрирующих широкие возможности транскриптомных технологий, хотелось бы особо отметить еще две группы исследований, по существу составляющих во второй декаде XXI века особые направления, результаты которых представляют определенный интерес для биоэкономики.

Во-первых, это транскриптомика единичных клеток (scRNA-seq, от «single-cell RNA sequencing», н-р, [Grün D. et al. 2015; Saviano A. et al. 2020; Armand E.J. et al. 2021; Shaw R. et al. 2021]). Второе направление можно охарактеризовать как транскриптомика некодирующих РНК – miRNAs и lncRNAs (н-р, [Catalanotto C. et al. 2016; Jarroux J. et al. 2017; He Z. et al. 2020; Tinel C. et al. 2021]).

Общее количество публикаций с термином scRNA-seq за первую декаду XXI века составило около 900 работ, во второй декаде их число превысило 6 тыс., а теперь за один только 2022 г. появилось почти 3 тыс. таких публикаций (по БД PubMed).

При реализации технологий scRNA-seq на начальном этапе естественно предусматривается выделение отдельных клеток из исследуемых тканей многоклеточных организмов (животных и растений) или из образцов культивируемых одноклеточных организмов (в частности дрожжей), н-р, [Saviano A. et al. 2020; Shaw R. et al. 2021; Itoh T., Makino T. 2021]. Для решения указанной задачи предложен ряд различных методов, н-р, по [Conrad S. et al. 2018; Saviano A. et al. 2020; Chen L. et al. 2021]:

- клеточный сортинг (fluorescence-activated cell sorting, FACS);
- магнитная сепарация с использованием специфических антител;

- применение специальных чипов или микрофлюидики (chip-based or microdroplet-based microfluidic technologies);
- микроманипуляции с использованием инвертированного микроскопа.

Подробные описания всех этапов реализации появлялись уже в начале второй декаде XXI века. Например, был предложен специальный протокол для определения и секвенирования мРНК из отдельных клеток, обозначенный авторами как «mRNA-Seq protocol, Smart-Seq» [Ramsköld D. et al. 2012]. В соответствии с этим протоколом отдельные клетки лизировали в гипотоническом растворе и модифицировали поли(A) + РНК в полноразмерную кДНК с использованием олиго (dT) прайминга и технологии, называемой «переключения шаблона» или SMART. После чего проводили 12-18 циклов предварительной амплификации кДНК с помощью ПЦР.

Амплифицированную кДНК использовали для создания стандартных библиотек секвенирования по технологии Illumina (см. раздел 5.1.) с использованием либо сдвига «Covaris» с последующим лигированием адаптеров (PE), либо Tn5-опосредованного «мечения» с использованием технологии Nextera (Tn5). Оба этих метода подготовки библиотек позволяют выполнять произвольное секвенирование кДНК.

Ramsköld D. et al. (2012), сообщили, что были успешно сгенерированы библиотеки Smart-Seq из 42 отдельных клеток человека или мыши, а также из других образцов. Каждая полученная библиотека была секвенирована NGS («Illumina sequencing»), что позволило получить более 20 миллионов уникальных считываний карт. Далее, технология Smart-Seq совершенствовалась, появилась модификация Smart-Seq2 н-р, [Picelli S. et al. 2013; Saviano A. et al. 2020].

Еще один протокол для scRNA-seq был предложен Hashimshony T. et al. (2012). Авторы назвали свою технологию CEL-Seq (от «Cell Expression by Linear amplification and Sequencing»). При реализации технологии CEL-Seq применяется реакция обратной транскрипции РНК единичных клеток при использовании специального праймера, состоящего из четырех частей (последовательностей): участок поли(T) для заякоревания на шариках Illumina, уникальный штрих-код, адаптер для секвенирования (5'-Illumina) и специальный промотор T7. Далее синтезируется вторая цепь, и полученные образцы кДНК объединяются, благодаря чему в них содержится достаточное количество материала-матрицы для особой реакции линейной амплификации транскриптов in vitro (PCR-based amplification or linear in vitro transcription, IVT). Полученные в результате такой амплификации молекулы РНК фраг-

ментируются до размеров, подходящих для секвенирования, к ним путем лигирования добавляется 3'-адаптер Illumina и они подвергаются вновь обратной транскрипции в ДНК. Таким образом, создается библиотека ДНК-фрагментов, содержащих оба адаптера Illumina и штрих-коды. Полученная библиотека подвергается парному секвенированию, где первое считывание восстанавливает штрих-код, а второе идентифицирует транскрипт мРНК. В целом предложенная технология CEL-Seq обеспечивала решение поставленных задач при существенном уменьшении стоимости работ и стала находить применение в биоэкономических разработках (в частности, н-р, связанных с промышленным выращиванием жемчужин моллюсками), по [Hashimshony T. et al. 2012; Saviano A. et al. 2020; McDougall C. et al. 2021].

Модификации Smart-seq2 и CEL-Seq2 реализуются на 96- или 384-луночных планшетах. Обратная транскрипция и амплификация кДНК выполняются с помощью ПЦР в Smart-Seq и с помощью IVT в CEL-Seq2. В протоколах CEL-Seq2 во время обратной транскрипции добавляются штрих-коды UMI и специфичные для ячейки, что позволяет объединить последующие этапы. Библиотеки готовятся путем фрагментации в CEL-Seq2 и тегирования с 3'-обогащением или без него в Smart-Seq2. Покрытие генов в Smart-Seq2 полноразмерное, тогда как в CEL-Seq2 секвенируется только 3'-часть гена.

Общие схемы реализации технологий scRNA-seq Smart-Seq и CEL-Seq приведены на Рис. 6.2., по [Saviano A. et al. 2020].

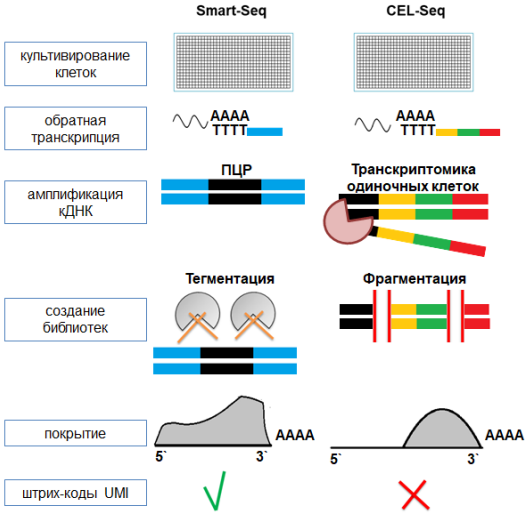



Рис. 6.2. Основные этапы рабочих процессов scRNA-seq по Smart-Seq и CEL-Seq по [Saviano A. et al. 2020]

Среди некодирующих РНК в XXI веке значительное внимание исследователей привлечено к микро-РНК (miRNAs). Полинуклеотидные цепи miRNAs состоят в среднем из 21-24 нуклеотидных остатков и представляют собой уникально малые продукты экспрессии «крошечных» («tiny») генов или образуются в результате специфичного сплайсинга различных протяженных транскриптов, н-р, [Moss E.G. 2002; Kim V.N., Nam J.W. 2006; Nakanishi K. 2021]. Продукция miRNA обнаружена у животных, растений, микроорганизмов и даже некоторых вирусов. К miRNA относят разнообразные транскрипты, представляющие собой и двухцепоченые, и одноцепочечные РНК, которые имеют ряд важных функций и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. С 2016 г. по настоящее время ежегодно появляются десятки тысяч публикаций, посвященных свойствам и функциям miRNA, а также разработкам подходов к их прикладному использованию (в частности, для диагностики и лечения злокачественных новообразований). Среди этого моря работ хотелось бы особо отметить следующие: Catalanotto C. et al. (2016); Correia de Sousa M. et al. (2019); Garcia A. et al. (2021); Tinel C. et al. (2021); Wani J.A. et al. (2022); Luo Y. et al. (2023).

В качестве краткого, но вполне адекватного обобщения накопленных материалов можно привести название одной из недавних публикаций: «Микро-РНК: маленькие молекулы, большие эффекты» (MicroRNAs: small molecules, big effects») [Tinel C. et al. 2021].

Естественно, что к изучению miRNA и построению их экспрессионных профилей были привлечены трансриптомные технологии, которые адаптировались с учетом особенностей таких РНК, н-р, [Hu Y. et al. 2017; Zong L. et al. 2021]. Как результат, во второй декаде XXI века по БД PubMed число публикаций с ключевыми словами «miRNA transcriptome» составило более 7600 (из общего количества – 8100) и это дает основание считать, что исследования miRNA фактически уже составили отдельное направление в современной транскриптомике. Так, в частности, в 2014 году существовали и сравнивались 12 различных коммерческих платформ для профилирования экспрессии miRNA [Mestdagh P. et al. 2014]. Авторы пришли к заключению, что у каждого метода можно найти определенные преимущества и недостатки и, соответственно, выбор метода должен зависеть от целей исследования.

При этом представляется важным отметить, что во второй половине второй декады XXI века в исследованиях miRNA фактически ста-

ли доминировать технологии, использующие NGS, н-р, [Hu Y. et al. 2017; Heinicke F. et al. 2020; Ruffo P. et al. 2021].

Накопленные материалы о свойствах miRNA были суммированы в ряде специализированных БД, н-р, [Zhang Z. et al. 2010; Remita M.A. et al. 2016; Ajila V. et al. 2023]. Это позволило рассматривать подобные БД как перспективные инструменты для биотехнологии и для успешной селекции растений, н-р, [Sabzehzari M., Naghavi M.R. 2019]. Подробнее соответствующие материалы будут приведены в разделе 6.3.

Ещё одно особое направление в современной транскриптомике связано с изучением длинных некодирующих РНК (lncRNA). В настоящее время общее количество публикаций с ключевыми словами «lncRNA transcriptome» превысило 5,4 тыс. по БД ScienceDirect. Считается, что к lncRNA относятся транскрипты, последовательности которых сдержат более 200 нуклеотидов. Другие общие свойства lncRNA рассмотрены в десятках обзоров, где приведены, в частности, материалы, полученные с помощью NGS, н-р, [Zhang Y. et al. 2014; Xiao Y. et al. 2018; He Z. et al. 2020; Senmatsu S., Hirota K. 2021]. Установлено, что большинство lncRNA являются линейными последовательностями, которые образуются при транскрипции межгенных областей («intergenic regions, lincRNAs», н-р, по [Cabili M.N. et al. 2011; Vance K.W., Ponting C.P. 2014]). Другие – представляют собой транскрипты с противоположной ДНК-цепи гена, кодирующего белок («natural antisense transcripts, NATs» или «antisense long non-coding RNAs», по [Khorkova O. et al. 2014; Villegas V.E., Zaphiropoulos P.G. 2015]).

После транскрипции lncRNA подвергаются определенному процессингу, в частности, приобретают так называемые «кэповые» структуры у 5'-конца и полиаденилированные последовательности у 3'-конца («поли-А хвост»), что делает их похожими на обычные кодирующие белки мРНК, по [Zhang Y. et al. 2014]. Однако этими и другими авторами отмечалось, что механизмы посттранскрипционного процессинга у lncRNA существенно отличаются от процессов созревания большинства мРНК. Так, для защиты 3'-конца транскрипта применяется формирование не только «поли-А хвоста», но и ряд других механизмов, н-р, [Zhang Y. et al. 2014; Xing Y.H., Chen L.L. 2018; Wajahat M. et al. 2021].

Особого упоминания заслуживают и так называемые кольцевые некодирующие РНК («circular non-coding RNAs, circRNAs»), которые в настоящее время рассматриваются как новый представительный класс цитоплазматических РНК [Lei M. et al. 2020; Yan S. et al. 2023; Othman S.M.I.S. et al. 2023]. Первые сообщения о таких РНК появились

в конце XX века, после чего они долгое время рассматривались как побочные продукты сплайсинга или даже как «шум сплайсинга» (splicing noise), по [Lei M. et al. 2020].

В XXI веке с помощью высокоэффективных и высокопроизводительные технологии были установлены особенности строения и образования circRNAs, а также ряд их функций. Так, оказалось, что РНК, circRNAs образуются в результате особых неканонических событий «обратного» сплайсинга, по [Lei M. et al. 2020]. Как следствие в circRNA нижестоящий донорский сайт сплайсинга оказывается ковалентно связанным с вышестоящим сайтом-акцепторным сайтом сплайсинга. Благодаря подобным механизмам в составе circRNAs могут появляться (и появляются) короткие повторы, способные выступать в качестве сайтов-мишеней для определенных miRNA. В итоге молекулы circRNAs подобно губке («sponge effect») оказываются способными собирать соответствующие молекулы miRNA и тем самым регулировать функционирование этих регуляторов [Lei M. et al. 2020; Yan S. et al. 2023; Othman S.M.I.S. et al. 2023].

В настоящее время интенсивность исследований кольцевых некодирующих РНК достаточно высока, так только за 2022 г. было опубликовано и аннотировано в БД PubMed более 2300 работ со словами «circular non-coding RNA», а в БД ScienceDirect – более 2350.

Таким образом, развитие транскриптомики в XXI веке принесло целый каскад принципиально новых данных о РНК про- и эукариот, а также сопровождалось созданием новых биотехнологий, которые представляют значительный интерес для биоэкономики (см. раздел 6.3.).

### 6.2. Протеомика и некоторые протеомные технологии

Существенным отличием протеомики от других «омик» можно считать то, что разработки первых фактически протеомных технологий и формирование общей идеологии протеомных исследований, начались почти за двадцать лет до появления самого термина «протеом».

Разработкой первой протеомной технологии, по-видимому, следует считать создание высокоэффективного двумерного электрофореза белков (ДЭ) в ПААГ, развернутое описание которого было опубликовано Патриком О'Фарреллом в 1975 г. [O'Farrell P.H. 1975]. За последующие десять лет эта технология стала применяться во многих лабораториях. Так, в целом за период 1975-1984 гг. (первая декада после описания технологии О'Фаррелла) появилось более 4 тысяч публикаций с ключевыми словами «two-dimensional electrophoresis

protein» (по БД PubMed). При этом ДЭ, предложенный О'Фарреллом, стал рассматриваться как принципиально важный инструмент для системного изучения белков, как продуктов генной экспрессии, из самых разных организмов, н-р, [Anderson N.G., Anderson L. 1982; Шишкин С.С. 1983; Celis J.E., Bravo R.1984].

В самом общем виде большой путь, пройденный протеомикой, представляется в виде трех крупных периодов (Рис. 6.3.).

Рис. 6.3. Основные периоды развития протеомики, н-р, по [Шишкин С.С. с соавт. 2004, 2016; Шишкин С.С. 2021]

Соответствующие возможности определялись тем, что технология ДЭ по О'Фарреллу характеризовалась следующими особенностями, н-р, по [Anderson N.G., Anderson L. 1982; Шишкин С.С. 1983; Celis J.E., Bravo R.1984]:

а) использование оригинального способа приготовления проб для последующего фракционирования с обработкой биообразцов мочевиной в особо высокой концентрации (обычно 8 М), неионным и ионным детергентами, а также рядом других специальных реагентов для обеспечения максимально возможной солюбилизации белков (точнее полипептидных цепей);

б) сочетанное и последовательное применение двух электрофоретических методов фракционирования белков (изоэлектрофокусирования обычно в тонких колонах ПААГ с амфолинами и SDS-электрофореза в пластинах ПААГ), которые выполнялись в разных системах, использующих в качестве носителей полиакриламидные гели;

в) использование высокочувствительных методов выявления белков после фракционирования (в оригинале авторадиографии с предварительным получением радиоактивно меченых белков);

г) возможности системно описывать результаты фракционирования в системе прямоугольных координат, отражающих ключевые электрофоретические характеристики белковых фракций – одна изоэлектрические точки (изоэлектрофокусирование), а другая молекулярные массы (SDS-электрофорез в пластинах ПААГ);

д) возможности идентифицировать полученные белковые фракции с известными белками и обнаруживать новые белки;

е) возможности составлять развернуые каталоги белков изучаемого объекта на основе ряда объективных характеристик.

Общая схема предложенной технологии ДЭ белков в полиакриламидном геле (ПААГ), которая в последующем многократно модифицировалась и усовершенствовалась, приведена на Рис. 6.4.

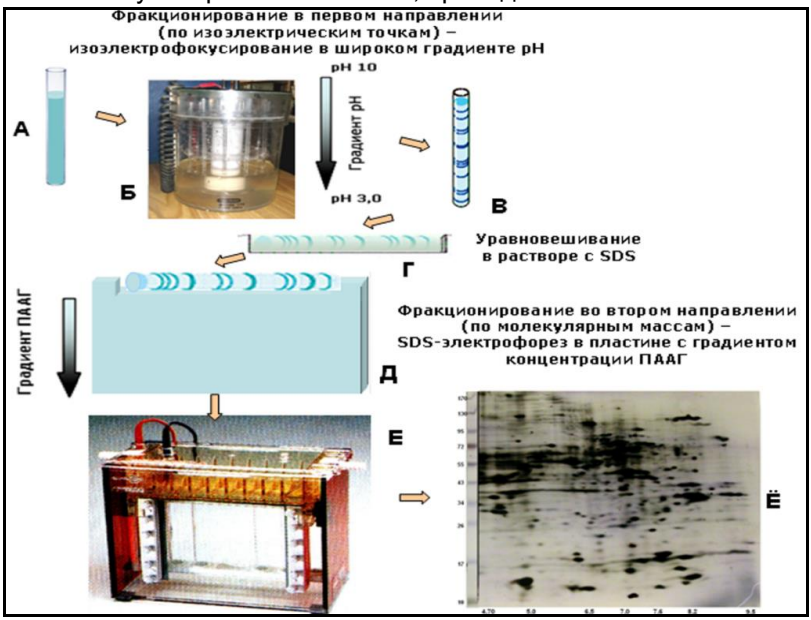
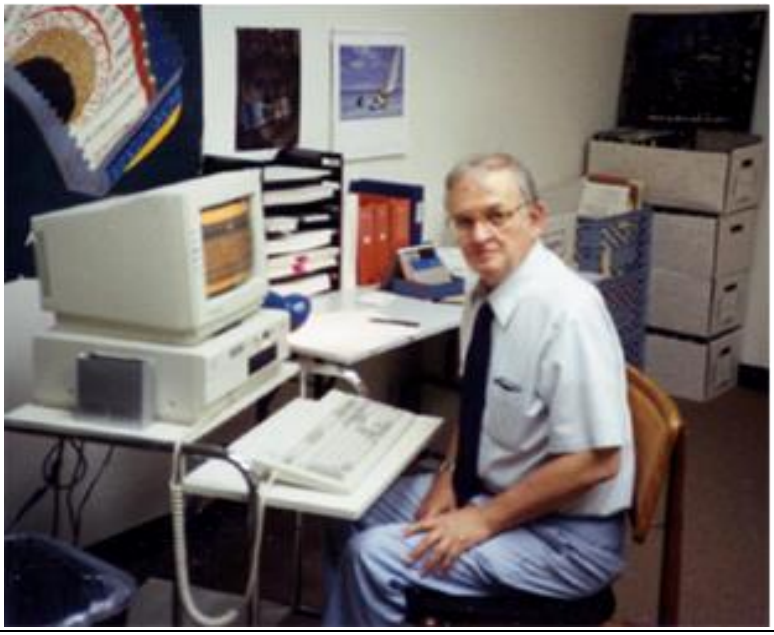



Рис. 6.4. Общая схема технологии ДЭ белков в полиакриламидном геле (ПААГ) по О'Фарреллу (**А** – анализируемый образец, нанесенный на тонкую колонку ПААГ, содержащего амфолины, мочевину и неионный детергент; **Б** – прибор для изоэлектрофокусирования (ИЭФ) в стеклянных трубках; **В** – колонка ПААГ после ИЭФ; **Г** – уравновешивание в растворе с SDS колонки ПААГ с белковыми зонами перед фракционированием во втором направлении; **Д** – пластина ПААГ с градиентом концентрации и расположенной на торце в качестве стартовой зоны колонки ПААГ после ИЭФ и уравновешивания; **Е** – прибор для SDS-электрофореза в пластинах ПААГ; **Ё** – итоговая двумерная электрофореграмма) [Celis J.E., Bravo R. 1984; Шишкин С.С. 2021]

В догеномный период фактического формирования протеомики (хотя этого термина ещё и не существовало) перспективы применения системного подхода к изучению белковых продуктов генной экспрессии (БПГЭ) у разных организмов рассматривались во многих публикациях. Среди них как особо важные и фактически пионерские можно отметить три статьи - Anderson N. (1979), Anderson N.G., Anderson L. (1979; 1982).

В этих работах, по-видимому, впервые и достаточно полно стратегия системного подхода к изучению БПГЭ была сориентирована на белки человека.

Указанные авторы (отец и сын) предложили начать системное изучение белков человека с помощью ДЭ и ряда сопутствующих технологий с целью создания развернутого каталога этих белков («Human protein index, HPI»). По замыслу разработчиков «HPI» должен был представлять собой гигантскую компьютерную базу данных, в которой предполагалось собрать разнообразные сведения о строении и функциональных свойствах каждого обнаруженного БПГЭ человека с выраженным акцентом на установление участия каждого белка в молекулярных процессах.



Норман Андерсон (Norman Anderson) в своей лаборатории Large Scale Biology, Роквилл, США, 1989 г., фото сделано Шишкиным С.С.

Важным шагом в развитии исследований и идеологии системного изучения белков, как продуктов генной экспрессии, которые на протяжении почти 20-ти лет велись на основе ДЭ, предложенного О'Фарреллом (н-р, [Anderson N.G., Anderson L. 1982; Шишкин С.С. 1983; Celis J.E., Bravo R. 1984]), стало предложение к использованию термина «протеом» для обозначения «белкового эквивалента экспрессирующегося генома» («PROTEOME: entire PROTEin complement expressed by the genOME»). Это предложение было сделано в 1994 г. в Италии на Международной конференции «2D-Electrophoresis: from Protein Maps to Genomes», что нашло отражение в соответствующих публикациях [Dunn M.J. et al. 1995; Wasinger V.C. et al. 1995].

В догеномный период с учетом накапливающихся сведений о свойствах БПГЭ, обнаруживаемых в разных биообъектах наметилось развитие идей по формированию новых подходов к молекулярной каталогизации белков. Так, Йохим Клозе [Klose J. 1989] предложил характеризовать БПГЭ, выявляемые при ДЭ, по так называемым категориям (categories) и классам (classes).

Среди категорий были выделены 13 основных характеристик, в частности:

- локализация (тип клеток, внутриклеточная локализация, стадия эмбриогенеза);
- функции (фермент, гормон, рецептор, транспортный белок и др.);
- генетические свойства;
- постсинтетические модификации;
- особенности структуры (включая аминокислотную последовательность);
- медицинское значение (нарушения, ведущие к генетическим болезням и др.).

Большинство из предложенных категорий в последующем стали использоваться в стандартных форматах современных БД (см. ниже).

С началом XXI века и постгеномной эры в науках о жизни одним из важных шагов, связанных с широким использованием технологий ДЭ и высокой активностью протеомных исследований, можно считать создание специализированного научного общества «Human Proteome Organization» (HUPO), н-р, по [Hanash S. 2004]. HUPO способствовало объединению усилий нескольких исследовательских групп на построение протеомных профилей, нацеленных на идентификацию максимально возможного количества белков человека в трех видах биообъектов – в плазме крови, печени и мозге, и привело к формированию

трех научных проектов с соответствующими названиями: «Plasma Proteome Project», «Liver Proteome Project» и «Brain Proteome Project» [Omenn G.S. 2004; He F. 2005; Hamacher M., Meyer H.E. 2005]. Естественно, изучение белков плазмы крови, печени и мозга человека осуществлялись и ранее, а полученные результаты концентрировались в виде информационных массивов, в частности, в обобщенной всемирной базе знаний, получившей название UniProt («The Universal Protein Resource», https://www.uniprot.org/), например, по [Apweiler R. et al. 2004; Bairoch A. et al. 2005].

Сформированная для UniProt структура белковых аннотаций, начинавшаяся с так называемой «паспортной» части, в которой имеются идентификационный номер, рекомендуемое название белка (включая синонимы и сокращения, а также символы гена, кодирующего этот белок), представляла собой достаточно большой список нижеследующих характеристик, по [Apweiler R. et al. 2004; Bairoch A. et al. 2005]:

- функция (-и) белка;
- ферментные свойства (каталитическая активность, кофакторы, участие в метаболических процессах, механизмы регуляции);
- биологически важные домены и сайты;
- посттрансляционные модификации;
- молекулярный вес по результатам масс-спектрометрии;
- субклеточная локализация;
- тканевая специфичность;
- экспрессия в ходе развития;
- вторичная структура;
- четвертичная структура;
- взаимодействия;
- изоформы, образующиеся за счёт сплайсинга;
- зрелые белковые продукты;
- полиморфизм (полиморфные варианты);
- подобие с другими белками;
- использование белка в биотехнологических процессах;
- болезни, ассоциированные с дефицитом или аномалиями белка;
- использование белка как фармацевтического средства;
- конфликты в определенных последовательностях и др.

В заключительной части аннотации предусматривалось представление аминокислотной последовательности рассматриваемого белка (или его фрагмента) и списка ключевых публикаций, в которых

содержатся результаты исследований, отраженные в аннотации. Во второй декаде XXI века количество подобных характеристик (секций) достигло 26 и имеет тенденцию к увеличению, по [The UniProt Consortium 2017, 2021].

Таким образом, большинство характеристик в аннотациях БД UniProt практически соответствовали тем основным характеристикам, которые (как отмечалось выше) были предложены ещё в догеномном периоде развития протеомики, н-р, по [Anderson N.G., Anderson L. 1982; Klose J. 1989].

При создании UniProt были использованы в качестве основных материалы двух источников – БД SwissProt, которая поддерживалась Швейцарским институтом биоинформатики (The Swiss Institute of Bioinformatics, SIB) и БД Европейской молекулярно-биологической лаборатории (EMBL nucleotide sequence database). Материалы БД SwissProt представляли собой подготовленные вручную развернутые аннотации об экспериментально охарактеризованных белках. Тогда как в БД EMBL для этой цели сформировали особое приложение, названное TrEMBL и представлявшее собой БД из аннотаций о белках и их свойствах, которые создавались автоматически (с помощью компьютера) по результатам анализа соответствующих транскриптов. Далее протеомные исследования (совместно с геномными и транскриптомными) обеспечили появление в БД UniProt специальных информационных реестров, называемых «полные протеомы» (complete proteome). Эти реестры уже есть для нескольких сотен видов организмов [UniProt, Proteomes 2021_04 results].

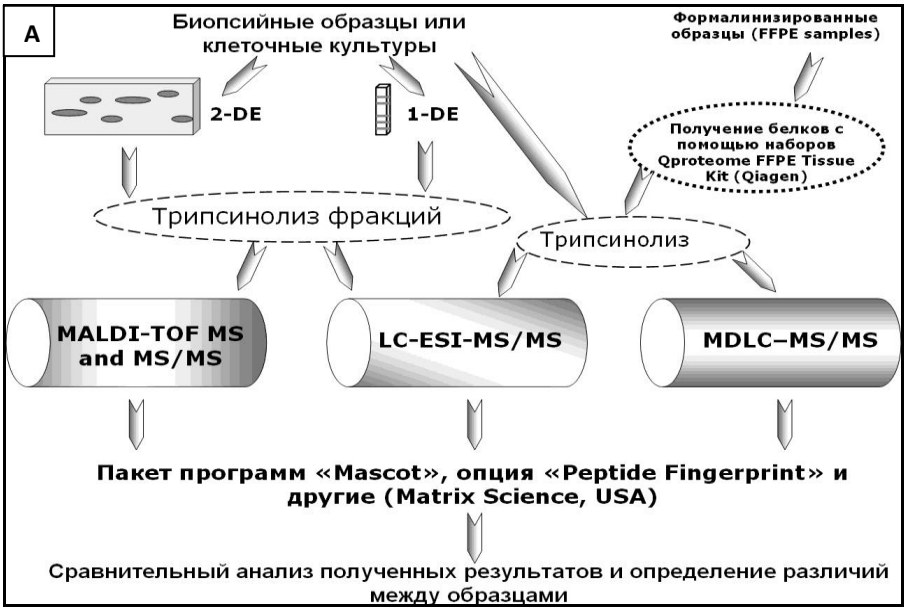
Постепенно накапливающиеся результаты полного секвенирования геномов предоставили необходимую для составления подобных реестров ключевую информацию. Однако функции множества БПГЭ этих генов оставались неизвестными. Так, по разным оценкам число генов человека, кодирующих белки с неизвестными функциями, составляло около 40% от общего количества, и установление соответствующих функций представлялось одной из важных, но весьма сложных научных задач (н-р, [Venter C.J. et al. 2001; McManus M.T., Sharp P.A. 2002; Lee D. et al. 2007]).

Для достижения указанных целей стали применяться различные вычислительные методы прогнозирования функции белка (н-р, по [Lee D. et al. 2007]), которые прошли большой путь к совершенствованию и в сочетании с другими подходами добились к настоящему времени впечатляющих успехов, по [The UniProt Consortium 2021].

В частности, поддерживающая БД UniProt, уже ряд лет при прогнозировании функций белков использует специальный алгоритм «MMseqs2», позволяющий осуществлять кластеризацию 1,6 млрд фрагментов метагеномной последовательности за 10 часов на одном сервере до 50% идентичности последовательности [Steinegger M., Söding J. 2018].

Описаны и более совершенные инструменты (дескрипторы) для работы с информационно-поисковыми системами, н-р, «DescribePROT» – инструмент, предоставляющий собою коллекцию из 13 взаимодополняющих предсказывающих дескрипторов с использованием 10 популярных и точных алгоритмов для 83 полных протеомов, охватывающих ключевые модельные организмы [Zhao B. et al. 2021].

Другие важные вопросы касались установления того, где и при каких условиях может происходить экспрессия генов человека (в частности, кодирующих белки с неизвестными функциями), и в каких клетках появляются белковые продукты этой экспрессии. Многие ответы на подобные вопросы позволили получить технологии масс-спектрометрии, включая тандемную (MS и MS/MS). Эти технологии во второй декаде XXI века стали приобретать ведущие роли в протеомных исследованиях, что нашло отражение во многих обзорах, н-р, [Van Riper S.K. et al. 2013; Bruce C. et al. 2013; Shishkin S.S. et al. 2013].



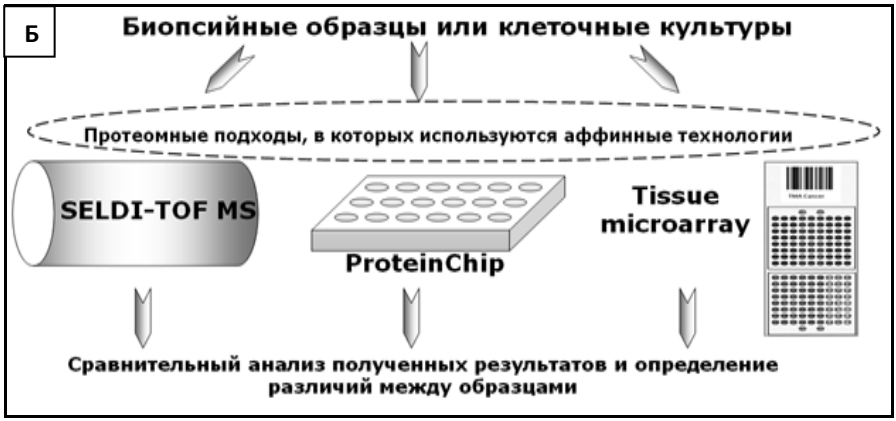



Рис. 6.5. Схемы использования протеомных технологий в сочетании с другими методами (**А**. Общие электрофоретические, хроматографические и MS-технологии. 2-DE и 1-DE – двумерный и одномерный электрофорез; MALDI-TOF – время-пролетная лазерная десорбция-ионизация из матрицы (**M**atrix **A**ssisted **L**aser **D**esorption **I**onization – **T**ime **o**f **F**light); MS/MS – тандемная масс-спектрометрия; LC-ESI-MS/MS – жидкостная хроматография с электроспрейной ионизацией и тандемной масс-спектрометрией; MDLC-MS/MS – мультимерная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; FFPE – материалы, фиксированные формалином и заключенные в парафин (**f**ormalin-**f**ixed **p**araffin-**e**mbedded); **Б**. Некоторые специализированные подходы, использующие аффинные технологии. SELDI-TOF MS – время-пролетная усиленная поверхностью лазерная десорбция/ ионизация с масс-спектрометрией (**s**urface-**e**nhanced **l**aser **d**esorption/**i**onization) [Shishkin S.S. et al. 2013; Шишкин С.С. 2016]

В целом, протеомные исследования, в которых использовались различные масс-спектрометрические технологии, только за период 2011-2021 гг. составили весьма внушительный объем публикаций – около 40 тыс. работ и из них более 3 тыс. обзоров (по БД PubMed). Естественно, что описать такой крупный информационный массив даже в самых общих чертах в одной работе не представляется возможным. Соответственно, ниже будут приведены только некоторые (во многом отрывочные) данные, которые необходимы для дальнейшего рассмотрения вопросов об использовании достижений протеомики в развитии промышленных биотехнологий (см. ниже раздел 6.3.).

Так, MS-технологий стали ключевыми инструментами в исследовательском подходе, получившим название «shotgun proteomics». В отличие от традиционных подходов, основанных на электрофоретиче-

ских методах фракционирования белков, технологии «shotgun proteomics» включали, н-р, проведение контролируемого протеолиза (обычно с помощью трипсина) сложнейших белковых экстрактов, прецизионное фракционирование множества получаемых пептидов, их масс-спектрометрический анализ и идентификацию по базам данных, которые содержали результаты геномного секвенирования. Подобную стратегию называют восходящей (bottom-up), н-р, [Laskay Ü.A. et al. 2013; Tsiatsiani L., Heck A.J. 2015].

Была сформирована и другая так называемая нисходящая стратегия («top-down»), которая не предусматривает протеолиз белков и фракционирование полученных пептидов перед масс-спектрометрическим анализом, а ориентирована на изучение интактных белков, которые фрагментируются непосредственно в ходе анализа. При этом считается, что стратегию «top-down» начали разрабатывать еще в середине 90-х годов 20-го века, когда стали применять электроспрейную ионизацию (ESI) с последующей тандемной масс-спектрометрией и преобразованием Фурье полученных масс-спектров белков, по [Smith L.M. et al. 2013; Toby T.K. et al. 2016].

В частности, подходы «shotgun proteomics» и различные технологии MS активно использовались во второй декаде XXI века при реализации проекта, названного «The HUPO – Human Proteome Project» (HPP). В цели данного проекта входило в пошаговое составление детализированного протеома человека по результатам непосредственного изучения БПГЭ, а также как можно большего количества посттрансляционных модификаций, белкового полиморфизма, вызванного заменами отдельных аминокислот и вариантов сплайсинга при экспрессии каждого кодирующего белок гена [Legrain P. et al. 2011; Omenn G.S. 2012; Baker M.S. et al. 2017; Deutsch E.W. et al. 2019; Omenn G.S. et al. 2019; Adhikari S. et al. 2020].

В 2019 г. авторы, составившие список из пятнадцати «шагов», отметили, что, таким образом, удалось обеспечить появляющийся проект полного человеческого протеома очень точными экспериментальными данными при малом числе ложноположительных идентификаций белков [Deutsch E.W. et al. 2019]. При этом они пересмотрели ранее опубликованный список («The HPP Mass Spectrometry Data Interpretation Guidelines Version 2.1.») и сформировали его новую версию («Guidelines Version 3») в которой предусматривалось, в частности, использование новой системы универсального спектрального идентификатора (USI), разрабатываемой в рамках инициатив по стандартам протеомики, принятым HUPO.

В целом, подходы «shotgun proteomics» и различные MS-технологии, использованные HUPO и другими исследователями, внесли весомый вклад в реестр «Протеом человека» (и другие протеомные реестры), имеющиеся в БД UniProt, н-р, по [Breuza L. et al. 2016; UniProt Consortium 2021]. В настоящее время UniProt интегрирует, интерпретирует и стандартизирует данные из нескольких выбранных ресурсов для добавления биологических знаний к записям о белках, действуя как специализированный (центральный) узел, из которого пользователи могут подключаться к 180 другим ресурсам.

К числу задач, решавшихся HPP, относили и попытки достоверного выявления так называемых «недостающих белков» («missing proteins») [Omenn G.S. et al. 2016, 2019; Deutsch E.W. et al. 2016; Zhou L. et al. 2018]. К «недостающим белкам» предлагалось относить такие БПГЭ, о существовании которых информация была весьма ограничена (в частности, полученная на геномном и/или транскриптомном уровнях). Иными словами, некоторые авторы называли «недостающими белками» потенциально возможные продукты экспрессии вероятных генов (открытых рамок считывания), которые оставались неидентифицированными на белковом уровне. Во второй декаде XXI века число «недостающих белков» у человека оценивалось величиной в несколько тысяч, и они могли составлять около 18% всех БПГЭ человека, н-р, по [Jeong S.K. et al. 2015; Baker M.S. et al. 2017; Segura V. et al. 2017; Omenn G.S. et al. 2019]. При этом развивающиеся MS протеомные технологии постепенно способствуют уменьшению числа «недостающих белков» у разных организмов, что открывает интересные перспективы для изучения «недостающих белков» в биотехнологических целях, н-р, [Rahiminejad M. et al. 2019; Sivertsson Å. et al. 2020].

В заключении представляется важным отметить, что развитие протеомики в период 2019-2023 гг. происходит по нескольким ключевым направлениям, связанным решением определенных прикладных задач. Так, подобно транскриптомике единичных клеток («single-cell RNA sequencing», см. раздел 6.1.) на основе собственных новых подходов формируется «Single-cell Proteomics», н-р, [Kelly R.T. 2020]. Целое направление уже представляют работы по изучению, так называемых секретомов («secretomes») – наборов секретируемых белков, среди которых имеются представляющие значительный прикладной интерес, н-р, [Basisty N. et al. 2020; Mathur A. et al. 2023]. Ещё одним направлением можно считать достижения в создании улучшенных масс-спектрометров высокого разрешения, а также работы по повы-

шению эффективности фракционирования белков методами жидкостной хроматографии и использованию улучшенного программного обеспечения для анализа результатов, н-р, [Cupp-Sutton K.A., Wu S. 2020; Dupré M. et al. 2021].

Соответственно, существуют определенные перспективы к переходу от ряда протеомных исследований к созданию промышленных биотехнологий. Некоторые из подобных работ будут рассмотрены в разделе 6.3.

### 6.3. От транскриптомики и протеомики к промышленным, сельскохозяйственным и другим биотехнологиям, необходимым для биоэкономики

Как отмечалось в главе 1, современная биоэкономика представляет собой особую деятельность, которая основана на знаниях. Достижения многолетних работ в разных областях транскриптомики и протеомики объективно стали источниками знаний, необходимых для создания промышленных, сельскохозяйственных и других биотехнологий, которые предназначены для решения определенных биоэкономических задач, н-р, [Van Emon J.M. 2016; Amer B., Baidoo E.E.K. 2021; Okoye C.O. et al. 2023].

В период 2011-2022 гг. происходил заметный рост количества ежегодных публикаций, связанных с транскриптомным исследованиями и промышленными биотехнологиями. Так, в БД ScienceDirect с ключевыми словами «transcriptomic industrial biotechnology» ежегодно аннотировались сотни работ, количество которых увеличивалось от 136 (в 2011 г.) до 848 (в 2022 г.). Схожая, в общем, картина наблюдалась и для публикаций с ключевыми словами «transcriptomic agricultural biotechnology» – от 89 до 1366, соответственно.

Объектами, для которых разрабатывались промышленные биотехнологии с использованием транскриптомных подходов, обычно служили различные микроорганизмы (бактерии, микроводоросли, дрожжи), что находит отражение во многих обзорах, н-р, [Sandoval N.R., Papoutsakis E.T. 2016; Vingiani G.M. et al. 2019; Nurcholis M. et al. 2020].

В частности, было показано, что транскриптомный и липидомный анализы позволяют выявлять бактериальные штаммы, которые в ходе эволюции приобрели способность к устойчивости в условиях стресса, за счет поддержания текучести мембраны с помощью различных механизмов [Sandoval N.R., Papoutsakis E.T. 2016]. Сконструированные с учетом этих транскриптомных данных бактериальные

штаммы, у которых были модифицированы процессы биосинтеза жирных кислот, а также пептидогликана и липополисахаридов, продемонстрировали повышенную устойчивость к экзогенному стрессу, а также повышенную продукцию целевых метаболитов, имеющих промышленное значение.

В обзоре Vingiani G.M. et al. (2019) приведены результаты исследований по созданию промышленных биотехнологий на основе микроводорослей с использованием достижений транскриптомики и геномики этих микроорганизмов. Основной акцент был сделан на перспективы получения промышленно важных ферментов, которые по своим свойствам могли бы найти применение в производстве липидов и биотоплива, а также позволили бы получать различные биопродукты для использования в системе здравоохранения. Особое внимание авторы уделили вопросам коммерческого спроса на новые и более эффективные ферменты для дальнейшей оптимизации производственных процессов. Подчеркивалось, что микроводоросли как сырьевые источники очень перспективны, поскольку их можно культивировать в фотобиореакторах, благодаря чему удается получить высокие уровни биомассы экономически эффективным способом.

К традиционным объектам, используемым для создания промышленных биотехнологий, относят обычные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и целый ряд других родственных микроорганизмов, среди которых: метилотрофные дрожжи (*Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*); диморфные дрожжи (*Arxula adeninivorans, Yarrowia lipolytica*); дрожжи, утилизирующие лактозу (*Kluyveromyces lactis*), и др., по [Gündüz Ergün B. et al. 2019]. Фабрики целенаправленно модифицированных дрожжевых клеток становятся важными платформами и производственными базами для получения различных целевых биопродуктов, в частности рекомбинантных белков.

Имеются данные, что среди так называемых нетрадиционных дрожжей *Kluyveromyces marxianus* обладает чрезвычайно мощными свойствами, подходящими для промышленного применения, по [Nurcholis M. et al. 2020]. Эти микроорганизмы уже начали использоваться для производства некоторых ферментов, других макромолекул и химических веществ, а получаемая клеточная биомасса находит применение в качестве питательных материалов, кормов и пробиотиков. По мнению Nurcholis M. et al. (2020), культуры *Kluyveromyces marxianus* могут стать эффективным производителем этанола с преимуществами перед *Saccharomyces cerevisiae*, обеспечивая высокую скорость роста, термоустойчивость и способность к ассимиляции мно-

гих сахаров. Создание необходимых промышленных биотехнологий связывают с детальным изучением транскриптома и генома *Kluyveromyces marxianus*, а также с применением специальных биотехнологических инструментов, включая систему CRISPR/Cas9 (см. раздел 5.3.) [Nurcholis M. et al. 2020].

Кроме того, внимание многих авторов привлекают так называемые красные дрожжи *Rhodosporidium toruloides* в связи ведущимися разработками специальных платформ для производства липидов и других целевых биопродуктов. В недавнем обзоре Wen Z. et al. (2020) рассмотрели накопленные материалы о достижениях в изучении генома и транскриптома этого вида дрожжей, а также об особенностях их метаболизма, что отражается в выраженной устойчивости к стрессу и других благоприятных характеристиках для промышленного использования. С этими целями разрабатываются биотехнологии получения новых штаммов, способных оптимизировать производство ряда обычных липидов, специальных целевых липидов и других биопродуктов, представляющих коммерческий интерес.

Анализ работ, содержащих ключевые слова «transcriptomic agricultural biotechnology» и аннотированных БД ScienceDirect, показал, что только за пять лет (период 2018-2022 гг.) таких публикаций было около 4200 и из них около 750 обзоров. Очевидно, что столь значительный информационный массив отражает интенсивно ведущиеся исследования по указанной проблематике и это практически невозможно адекватно охарактеризовать в нескольких абзацах. В качестве примера ниже приведем (процитируем) материалы только двух работ, свидетельствующих о размахе и роли транскриптомных биотехнологий в разных секторах сельскохозяйственного производства.

Так, в первой статье Phani V. et al. (2018) представили интересные материалы о вкладе транскриптомных и других исследований в изучение молекулярных процессов, происходящих при взаимодействии корневой нематоды *Meloidogyne incognita*, (распространенного вредителя сельскохозяйственных культур) с бактерией *Pasteuria penetrans*. Эта бактерия характеризуется как гиперпаразит, способный подавлять размножение нематод. Прикрепление эндоспор *Pasteuria* к кутикуле ювенильных нематод второй стадии считается первым и ключевым этапом бактериальной инфекции. Авторы с помощью технологии RNA-Seq (см. раздел 6.1.) изучили 52 485 транскриптов, у 582 из которых менялось содержание: биосинтез 229 был активирован, а 353 – подавлен. В целом инфицирование *Pasteuria penetrans* приводило к подавлению белкового синтеза у нематод. Изменения профилей

экспрессии пятнадцати выбранных транскриптов были подтверждены с помощью RT-PCR. Среди меняющихся транскриптов оказались мРНК, кодирующие фруктозобисфосфатальдолазу, глюкозилтрансферазу и др. Эти результаты расширили знания о раннем молекулярном взаимодействии между нематодами – вредителями сельскохозяйственных культур и бактериями – гиперпаразитами, что может оказать значимое влияние на урожайность.

Вторая статья представляет собой обзор работ, (включая транскриптомные исследования) по производству низкокалорийных натуральных подсластителей, называемых могрозидами, которые представляют собой тритерпеновые гликозиды [Thakur K. et al. 2023]. Могрозиды в сотни раз слаще сахарозы, что позволяет использовать их в качестве сахарозаменителей как в пищевой промышленности, так в различных областях медицины – от борьбы с ожирением до лечения диабета. Эти соединения получают из плодов *Siraitia grosvenorii*, многолетней лианы, растущей в южном Китае. Thakur K. et al. (2023) привели разнообразные результаты транскриптомных и других постгеномных исследований, которые обеспечили к настоящему времени получение знаний о путях биосинтеза могрозидов в культурах растительных клеток / тканей, что позволяет надеяться в ближайшей перспективе на удовлетворение потребностей рынка в могрозидах.

Среди общих транскриптомных исследований, определенное внимание уделяется разработкам подходов к прикладному использованию получаемых данных о некодирующих РНК. Наглядными примерами этого можно считать создание и развитие БД, содержащих результаты транскриптомного изучения растительных микро-РНК, которые играют важные роли в регуляции роста и развития сельскохозяйственных растений [Zhang Z. et al. 2010; Remita M.A. et al. 2016; Ajila V. et al. 2023]. Так, в 2010 г. появилось сообщение о том, что в Китае создана БД PMRD («plant microRNA database»), в которой были собраны материалы о нуклеотидных последовательностях, вторичной структуре, целевых генах, профилях экспрессии для 8433 микро-РНК из 121 вида растений [Zhang Z. et al. 2010]. Это стало результатом широких транскриптомных и геномных исследований основных сельскохозяйственных культур – пшеницы риса, сои, кукурузы, ячменя и др. БД PMRD предлагала пользователям удобный веб-интерфейс и несколько инструментов поиска.

Вскоре Kozomara A., Griffiths-Jones S. (2011) описали собственную БД – miRBase, которую они охарактеризовали как основное онлайн-хранилище всех последовательностей и аннотаций микро-РНК. В

этой БД были представлены материалы о 15 000 локусах, кодирующих микро-РНК в 140 видах (в том числе виды растений) и более 17 000 различных последовательностей зрелых микро-РНК.

В следующем году группа польских авторов представила свою транскриптомную БД микро-РНК, обозначенную как miRNEST (http://mirnest.amu.edu.pl/) [Szcześniak M.W. et al. 2012]. БД miRNEST была построена на основе прогнозов авторов о микроРНК, которые осуществлялись по меткам экспрессированных последовательностей у 202 видов растений и 225 видов животных. В результате авторы отметили на основе сходства последовательностей 10 004 кандидата микро-РНК у 199 видов растений и 221 вида животных.

Далее на протяжении десяти следующих лет с ключевыми словами «miRNA database biotechnology» ежегодно публиковались сотни работ, количество которых составило в 2021 г. около 1000, а в 2022 г. – более 1100 (по БД ScienceDirect). Интересно, что в той же БД число аннотированных ежегодных публикаций с ключевыми словами «miRNA database industrial biotechnology» за указанный период увеличилось от 22 (в 2013 г.) до 119 (в 2022 г.).

Среди множества публикаций о формировании и использовании БД со свойствами микро-РНК представлялось целесообразным особо рассмотреть в качестве примера работу канадских авторов, которая была посвящена созданию новой специализированной БД микро-РНК пшеницы с соответствующим программным обеспечением [Remita M.A. et al. 2016]. В самом начале этой публикации было отмечено, что появление и использование технологий NGS (см. раздел 5.1.) создает новые возможности для изучения роли микро-РНК пшеницы, которые в качестве посттранскрипционных регуляторов могут оказывать влияние на функционирование ключевых генов, ответственных за различные агротехнические признаки, включая урожайность и стрессоустойчивость. Таким образом, на основе знаний полученных транскриптомикой по мнению Remita M.A. et al. (2016) открывался путь к разработкам сельскохозяйственных биотехнологий, способных найти применение в решении задач биоэкономики, связанных с улучшением производства пищевой продукции.

Наряду с транскриптомными исследованиями микро-РНК, ориентированными на решение различных прикладных задач, проводились подобные работы и с другой группой некодирующих транскриптов – lncRNAs, н-р, [Hon C.C. et al. 2017; Till P. et al. 2020; Patra G.K. et al. 2023]. Среди подобных публикаций представляется важным особо отметить создание из нескольких коллекций транскриптов особого атла-

са из 27 919 генов lncRNAs в сочетании профилями экспрессии в 1829 образцах из основных типов первичных клеток человека и тканей [Hon C.C. et al. 2017]. Из представленных результатов следует, что большинство межгенных lncRNAs происходят от областей энхансеров, а не от промоторов. Более того, авторы пришли к заключению, что lncRNAs более консервативны, чем предполагалось ранее, и потенциально способны к некоторым функциям. Таким образом, созданный атлас представляет практический интерес для биомедицины и может найти применение в целенаправленных исследованиях патогенеза различных заболеваний.

По мнению Till P. et al. (2020) lncRNA могут быть важными факторами, влияющими на регуляторные процессы у эукариот, в частности у мицелиальных грибов. Эти авторы у разных штаммов аскомицета *Trichoderma reesei* охарактеризовали три родственных, но различающихся по длине варианта lncRNA, которые были обозначены в соответствии с количествами нуклеотидных остатков как $HAX1_{262}$, $HAX1_{299}$ и $HAX1_{428}$. Было показано, что lncRNA HAX1 вовлечены в сложную регуляторную сеть экспрессии генов, кодирующих определенные ферменты, разлагающие биомассу растений. В частности, наблюдалась некоторая корреляция между наличием lncRNA HAX1 разной длины с умеренной и сверхпродукцией отдельных ферментов, участвующих в деградации биомассы растений. Это наблюдение было подтверждено сверхэкспрессией lncRNA HAX1 разной длины в модельных системах. Однако регуляторный механизм, управляющий этой ассоциацией, остался невыясненным. Вместе с тем, в промышленности *Trichoderma reesei* уже широко применяется для получения высокопродуктивных целлюлаз.

Успехи в изучении lncRNAs растений, которые удалось получить с помощью высокопроизводительного секвенирования транскриптомов и профилировании экспрессии с помощью методов NGS, были рассмотрены и проанализированы в недавнем обзоре Patra G.K. et al. (2023). Авторы отметили, что lncRNAs растений представляют собой разнообразные наборы транскриптов и по современным представлениям могут играть определенные роли в различных биологических процессах, в частности в иммунитете растений и в ответах на изменения окружающей среды. Подчеркивалось, что, хотя пока лишь у нескольких lncRNAs растений удалось идентифицировать их функции, имеются хорошие перспективы новых достижений в понимании регуляторных функций этих транскриптов в реакциях растений на внешние средовые стрессы. Таким образом, можно ожидать появления особого

инновационного поля для разработок сельскохозяйственных биотехнологий.

Уже на рубеже XX и XXI веков достижения протеомики начали применяться для создания промышленных, сельскохозяйственных и других биотехнологий, а к настоящему времени общее количество публикаций, аннотированных БД ScienceDirect, с ключевыми словами «proteomic industrial biotechnology» превысило 7,5 тыс. работ, из которых почти 2 тыс. обзоры. При этом общее количество подобных работ, опубликованных только за 2022 г., достигло почти 900 и 225, соответственно. С учетом сложившейся публикационной активности в данном разделе представлялось целесообразным выборочно отметить только три недавних, интересных обзора, по одному за 2021, 2022 и 2023 гг.

Так, Amer B., Baidoo E.E.K. (2021) собрали и проанализировали разнообразные материалы о развитии биопроизводства и его продукции, имеющих коммерческое значение, для энергетики, фармацевтической, пищевой и других секторов современной промышленности. В этом большом обзоре общие и прикладные достижения протеомики рассматриваются совместно с материалами геномики, транскриптомики и других «омик», что дает основания для заключения о фактическом формировании так называемого мультиомиксного исследовательского подхода. При этом особое внимание уделено инструментам анализа протеомных данных, включая идентификации белков и их и количественной оценки. Авторы отметили, что результаты протеомных исследований в сочетании с материалами других «омик» и при использовании биоинформационных технологий оказывают влияние на производство биотоплива и многих биопродуктов.

В обзоре Sinha A. et al. (2022), посвященном в основном нанотехнологиям и нанобиоматериалам, указали, что результаты, получаемые протеомикой и геномикой, обеспечивают важные вклады исследования наночастиц с так называемыми одиночными квантовыми точками и их биологическую маркировку. В свою очередь коммерческий переход нанотехнологий с исследовательского уровня на промышленный уровень в виде нанокаркасов, имплантатов и биосенсоров стимулирует развитие всего сектора производства биопродуктов для биомедицины.

Третья из отобранных работ представляет собой большой обзор (более 60 страниц и 640 цитируемых публикаций) с подробным рассмотрением истории становления промышленного производства ряда белок-содержащих биоматериалов [Miserez A. et al. 2023]. Внимание авторов сосредоточено на четырех основных группах белковых мате-

риалов: волокнистые материалы, биоэластомеры, обладающие высокой обратимой деформируемостью, твердые объемные материалы и биологические клеи. При описании производства представителей перечисленных групп приводятся данные о дизайне на уровне первичной и вторичной структур, а также характеристики механических свойств. В этом обзоре суммированы результаты многих исследований по лабораторному и промышленному производству белковых материалов с использованием соответствующих биотехнологий. Определенное место отведено текущим разработкам начинающих компаний по увеличению производства белковых материалов экономически выгодным способом.

При рассмотрении общей стратегии протеомных исследований авторы подчеркнули различия между изучением секретируемых белков и белков, которые нужно предварительно экстрагировать из соответствующих тканей, указав, что в ряде случаев особые трудности имеются с поперечно-сшитыми белками экстраклеточного матрикса. Вместе с тем часто пептидных фрагментов белков, выделенных путем жесткой химической деградации, может быть достаточно, если их последовательности можно идентифицировать с помощью MS/MS (Рис. 6.5.). В обзоре также обсуждаются традиционные протеомные подходы, основанные на фракционировании экстрагированных белков с помощью гель-электрофореза, после из геля вырезают отдельные белковые фракции, которые расщепляют различными ферментами и характеризуют методами масс-спектрометрии (см. раздел 6.2.).

Miserez A. et al. (2023) отметили также, что сочетанное использование высокопроизводительных протеомных и транскриптомных технологий (в частности, RNA-Seq) позволяет значительно ускорить идентификацию белков, составляющих строительные блоки в биологических материалах или регулирующих процессы биоминерализации. Как следствие, появляются возможности для создания биотехнологий получения отдельных представителей, перечисленных выше четырех основных групп белковых материалов.

Таким образом, подводя итог рассмотрения материалов в главе 6, можно сделать заключение о том, что знания, полученные в результате транскриптомных и протеомных исследований, уже стали основами для формирования различных промышленных, сельскохозяйственных и других биотехнологий, которые, в свою очередь, обеспечивают развитие соответствующих секторов биоэкономики.

## Глава 7. Метаболомика, другие постгеномные дисциплины и метаболическая инженерия в развитии биотехнологий для биоэкономики

В отличие от транскриптомики и протеомики, для которых объектами изучения являются прямые продукты функционирования геномов (см. главу 6), метаболомика и многие другие «омики», хотя и имеют в своих названиях часть, взятую от слов геном и геномика, исследуют соединения и процессы, лишь опосредованно контролируемые функционированием геномов. Так, метаболомика («metabolomics»), которая стала к настоящему времени одной из основных «омик», начала фактически формироваться в отдельную научную дисциплину в первой декаде XXI века. Объектами исследований этой «омики» считают так называемые метаболические профили, отражающие содержание различных низкомолекулярных соединений (Mm 80-1000 Da), – участников метаболизма (метаболитов) в клетках и организмах, н-р, по [Kuiper H.A. et al. 2001; Kristal B.S., Shurubor Y.I. 2005; Trock B.J. 2011]. Из появившихся за первую декаду XXI века более 4 тыс. публикаций с ключевым словом «metabolomics» следовало, что метаболомика во многом ориентируется на решение прикладных задач: от контроля за качеством пищевых продуктов до создания эффективных методов диагностики онкозаболеваний. Во второй декаде XXI века общие метаболомные исследования обеспечили формирование нескольких специальных «омик», в частности, липидомики [Checa A. et al. 2015; Lam S.M. et al. 2017] и гликомики [Bruheim P. et al. 2013; Kao P.Y. et al. 2017]. В начале третьей декады XXI века развитие метаболомики вышло на новый, более высокий уровень, она стала важным источником знаний, необходимых для разработок различных биотехнологий, включая промышленно значимые, н-р, [Nadal-Rey G. et al. 2021; Jacobs D.M. et al. 2021; Wishart D.S. et al. 2022]. Общим и прикладным метаболомным исследованиям будет в основном посвящен раздел 7.1.

Среди десятков различных «омик» в настоящее время существенный вклад в развитие биоэкономики вносят несколько дисциплин, непосредственно связанных с комплексом вопросов производства и контроля качества пищевых продуктов. Среди них к наиболее продвинутым можно отнести нутригеномику, нутриомику и фудомику, достижения которых уже находят применение в пищевой промышленности и приводятся во многих обзорах, н-р, [Andjelković U. et al. 2017; Class L.C. et al. 2021; Muguruma Y. et al. 2022]. Более того, это позволяет некоторым авторам предлагать специальные обучающие про-

граммы для подготовки специалистов по данным дисциплинам [Class L.C. et al. 2021]. Считается, что нутриомика и фудомика, а также некоторые смежные «омики», тесно взаимодействуют с метаболомикой и используют подходы, разрабатываемые метаболической инженерией, н-р, [Ren X., Li X. 2019]. Результатам некоторых работ по нутригеномике, нутриомике и фудомике будет посвящен раздел 7.2.

С учетом основной тематики данной монографии важно подчеркнуть, что в биотехнонологии XXI века активно развивается особое направление, получившее название биоинженерия [Kondo A. et al. 2013; Madl C.M. et al. 2018; Demchuk A.M., Patel T.R. 2020]. При этом в биоинженерии выделяют особый раздел, связанный с метаболомикой – метаболическая инженерия («metabolic engineering»), по [Banerjee C. et al. 2016; Erb T.J. et al. 2017; Choi K.R. et al. 2020]. В настоящее время метаболическая инженерия рассматривается, как один из главных и перспективных разделов биоинженерии, в рамках которого создается инновационное производство многих химических веществ (включая биотопливо) из возобновляемого сырья, н-р, [Brar A. et al. 2021; Kang N.K. et al. 2022; Lu H. et al. 2022]. Некоторые достижения метаболической инженерии в основном за вторую декаду XXI века рассматриваются в разделе 7.3.

### 7.1. Метаболомика и отдельные родственные омики

Термины метаболом и метаболомика стали появляться в единичных публикациях уже на рубеже XX и XXI веков [Tweeddale H. et al. 1998; Paton N.W. et al. 2000; Raamsdonk L.M. et al. 2001]. Очевидно, это происходило под влиянием достижений геномики на многих участников исследований метаболизма в клетках микроорганизмов и также у многоклеточных организмов, включая человека. В 2005 г. начал выходить специализированный журнал «Metabolomics», как официальный печатный орган Метаболомного общества («Official journal of the Metabolomic Society», https://metabolomicssociety.org/).

В самых общих чертах ситуацию с публикационной активностью в области метаболомики можно охарактеризовать по количествам ежегодных публикаций с ключевым словом «metabolomics», аннотированных в БД ScienceDirect. За первую декаду XXI века данный показатель увеличился с 33 работ (в 2001 г.) до 1210 (в 2010 г.), то есть практически в 37 раз. Во второй декаде XXI века регистрировался дальнейший рост ежегодных публикаций – от 1290 (в 2011 г.) до 6075 (в 2020 г.). С началом третьей декады XXI века рост продолжился, составив 7068 публикаций в 2021 г. и 8789 – в 2022 г. Для сравнения по

материалам БД PubMed число соответствующих публикаций оказалось даже больше: в 2021 г. ~11450 публикаций, а в 2022 г. ~ 12700.

Важно отметить также, что в 2021 г. и в 2022 г. вышло более 820 и 990 работ с ключевыми словами «metabolomics industrial» соответственно, которые были аннотированы в БД PubMed. В БД ScienceDirect таких публикаций оказалось 1321 и 1713. Эти показатели, очевидно, свидетельствуют о заинтересованности исследователей в передаче своих метаболомных разработок для использования в различных областях биоэкономики.

В целом, активность ведущихся в настоящее время метаболомных исследований демонстрирует тенденцию к существенной интенсификации и, в частности, к расширению работ с биотехнологической направленностью. Таким образом, можно ожидать и дальнейшего увеличения публикационной активности по метаболомной проблематике, по крайней мере, в ближайшей перспективе.

Круг основных научных задач, которые в работах ряда авторов были отнесены к сфере интересов метаболомики, начал вырисовываться более двух десятилетий назад [Tweeddale H. et al. 1998; Paton N.W. et al. 2000; Raamsdonk L.M. et al. 2001]. Представлялось, что объектами исследований метаболомики могут быть так называемые метаболомы – пулы из многих отдельных метаболитов, а также промежуточных продуктов, образующихся в метаболических путях, число которых оценивалось величиной до 1200 у *E. coli*. Однако вскоре метаболомику стали характеризовать как дисциплину, обеспечивающую комплексный анализ, проводимый для идентификации и количественного определения всех метаболитов организма, что должно привести к развитию представлений о сложных молекулярных взаимодействиях в биологических системах [Bino R.J. et al. 2004].

Принимая во внимание то, что метаболомы должны быть весьма изменчивыми во времени, а их состав зависим от внешнесредовых воздействий, в ходе метаболомных исследований предполагалось осуществлять количественные определения концентраций множества метаболитов. В результате ожидается, например, получение своеобразных метаболических снимков («metabolic snapshots»), которые путем сравнения позволят выявлять функции отдельных генов [Raamsdonk L.M. et al. 2001; Damiani C. et al. 2020]. С этой целью планировалось сравнивать «метаболические снимки» обычных штаммов микроорганизмов и штаммов с определенными делетированными генами.

Таким образом, метаболомика сориентирована на работу с множеством молекул, обладающих сравнительно небольшими молекулярными массами (80-1000 Da, н-р, по [Trock B.J. 2011]), и изменяющимися во времени концентрациями, т.е. с большим количеством параметров, что предопределяло ключевое участие в подобных исследованиях биоинформационных технологий. В результате от получаемой метаболической информации ожидалось (и ожидается) составление целостных представлений о живых организмах путем интегрирования данных геномики и других «омик» с данными о меняющихся метаболитных профилях, что стало основой для системной биологии н-р, [Hong J. et al. 2016; Damiani C. et al. 2020; Palermo A. 2023]. При этом значительное внимание в метаболомных исследованиях уделяется их прикладным аспектам: от поисков путей к повышению урожайности и качества сельскохозяйственных культур, н-р, [Hong J. et al. 2016] до создания новых биофармпрепаратов, н-р, [Palermo A. 2023].

В настоящее время термином метаболом обычно обозначают совокупность всех метаболитов (низкомолекулярных соединений), являющихся продуктами обмена веществ в клетках, тканях, органе или организме и выявляемых в различных биоматериалах, н-р, по [Nephali L. et al. 2020; Beyoğlu D., Idle J.R. 2021]. Метаболом характеризуют также как особый набор химических соединений, который на «языке метаболизма» выявляет результаты действия генетических факторов и факторов окружающей среды. Соответственно, считается, что глобальные количественные измерения метаболома позволяют открывать пути к установлению скрытых закономерностей в биохимических ландшафтах, которые, в свою очередь, могут найти применение в решении многих медицинских и сельскохозяйственных задач [Rupérez F.J. et al. 2020; Nephali L. et al. 2020; Beyoğlu D., Idle J.R. 2021].

В целом, содержание термина метаболом в начале третьей декады XXI века стало включать ряд дополнений и уточнений, а само представление заметно детализировалось. При этом и общая методология метаболомных исследований остается предметом активных дискуссий. Так, уже в самом начале XXI века эта проблематика рассматривалась на первом международном конгрессе по метаболомике растений («First International Congress on Plant Metabolomics»), который состоялся в апреле 2002 г. в г. Вагенингене, Нидерланды, по [Hall R. et al. 2002]. Данное мероприятие, состоявшееся около двадцати лет назад, по мнению авторов данной монографии, заслуживает особого упоминания по нескольким причинам.

Во-первых, на нем метаболомные исследования рассматривались в контексте задач функциональной геномики. Например, участники отмечали необходимость комплексных методов профилирования метаболомов в сочетании с транскриптомами и протеомами для идентификации функций генов, продукты экспрессии которых обеспечивают определенные метаболические реакции. В частности, обсуждалась стратегия, предложенная Raamsdonk L.M. et al. (2001), которую назвали функциональным анализом с помощью ко-реакций у дрожжей («co-responses in yeast»), предназначенным для функциональной характеристики делеционных мутантов *Saccharomyces cerevisiae*. Данный стратегический подход был оценен как перспективный и для метаболомики растений.

Во-вторых, значительное внимание было уделено именно методологии и технологиям проведения таких исследований. При этом указывалось на ключевые роли масс-спектрометрических методов (MS), на основе которых формировались различные метаболомные технологии {«Gas chromatography-MS (GC-MS), LC-MS/MS, HPLC-photodiode array-MS, quadropole (Q) TOF-MS или ultra-high-resolution Fourier transform ion cyclotron MS (FT-MS) и др.}, пригодные для количественного и качественного определения профилей метаболитов.

В-третьих, участники конгресса сообщали, что уже достигнуты объемы генерируемых метаболомных данных порядка 10 гигабайт в день, и отметили тенденцию к росту получаемой информации. Соответственно, подчеркивалась необходимость создания специальных пакетов программного обеспечения и технологических систем, пригодных для обработки таких информационных массивов и формирования метаболомных баз данных.

Перечисленные направления получили значительное развитие в последующем, что нашло отражение в сотнях обзоров и многих экспериментальных работах. В этих публикациях приводились разнообразные экспериментальные данные, которые привели к появлению представлений о том, что метаболомные технологии позволяют выявлять не только метаболиты, возникновение и превращения которых находятся под опосредованным генетическим контролем. Значительный интерес стали привлекать и определенные ксенобиотики – низкомолекулярные соединения, не являющиеся продуктами метаболических процессов в организме, а поступающие из внешней среды, н-р, по [Idle J.R., Gonzalez F.J. 2007; Castrillo J.I. et al. 2007; Van Gulik W.M. 2010]. Как результат, в научный оборот были введены термины эндометаболом и экзометаболом. Иными словами, сфера метаболомных иссле-

дований заметно расширилась и включила низкомолекулярные соединения, которые явно не имели прямого отношения к функциональной геномике. Стоит отметить также и то, что уже в первой декаде XXI века по, н-р, [Wishart D.S. et al. 2007] и цитированным выше работам перечень низкомолекулярных соединений, относимых к метаболомам, был расширен за счет увеличения верхней границы молекулярных масс с 1000 Da до 1500 Da.

При этом цитированные выше авторы подчеркивали, что метаболомика направлена на всесторонний анализ широкого спектра низкомолекулярных соединений в биологических образцах, причём эти многочисленные аналиты имеют очень разные физико-химические свойства и встречаются в разных количествах.

Соответственно, делалось заключение, что всесторонние исследования метаболомики являются в первую очередь проблемой для аналитической химии, н-р, по обзору Dettmer K. et al. (2007). На Рис. 7.1. схематически представлены подходы, предлагавшиеся для разработки данной проблемы. Как видно, они строились в основном на масс-спектрометрических и биоинформационных технологиях, но предусматривали и решение некоторых биомедицинских задач.

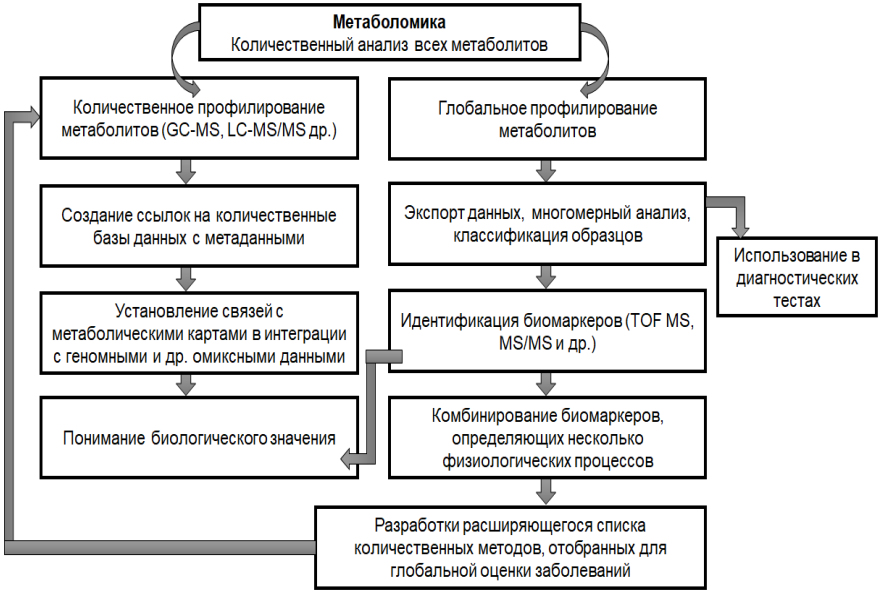



Рис. 7.1. Схематические представления о комплексном использовании в метаболомике масс-спектрометрических и биоинформационных технологий, по [Dettmer K. et al. 2007]

В целом, в первой декаде XXI века метаболомику обычно характеризовали как перспективное научное направление или область исследований, н-р, [Weckwerth W., Morgenthal K. 2005; Mayr M. 2008; Wishart D.S. 2010]. Однако некоторые авторы уже стали описывать метаболомику как одну их отдельных наук, входящую в группу «омик» [Claudino W.M. et al. 2007; Song E.J. et al. 2008; Wang H. et al. 2010]. Во второй декаде XXI века этот взгляд стал доминирующим (см. ниже).

Принципиальное значение в изменении взгляда на метаболомику, по всей видимости, сыграло не только расширение сферы метаболомных исследований, но и формирование особых постгеномных направлений, называемых липидомика и гликомика, которые оказались непосредственно связанными с метаболомикой.

Первые публикации с терминами липидом и липидомика появились в самом начале первой декады XXI века, н-р, [Kishimoto K. et al. 2001; Han X., Gross R.W. 2003]. При этом Han X., Gross R.W. (2003) сформулировали задачу разворачивающихся исследований как «Глобальный анализ клеточных липидов непосредственно из неочищенных экстрактов биологических образцов с помощью масс-спектрометрии».

С учетом того, что Мм липидов и их производных были близки к значениям Мм соединений, принятых как объекты метаболомных исследований (н-р, основные высшие жирные кислоты – менее 300 Da, триацилглицеролы – менее 1000 Da, холестерин и его производные – менее 400 Da), а также выбранных технологий (разные виды масс-спектрометрии), липидомику можно было рассматривать как одно из направлений метаболомики. Такой взгляд нашел отражение в обзорах ряда авторов, которые определяли липидомику как метаболомное направление исследований, нацеленное на всесторонний анализ липидов в биологических системах, н-р, [German J.B. et al. 2007; Hu C. et al. 2009]. При этом отмечалось, что различные задачи по профилированию липидов метаболомными технологиями включают изучение роли липидов в патогенезе распространенных заболеваний человека, таких как диабет, ожирение, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

Подобные взгляды на взаимоотношения метаболомики и липидомики («Lipidomics, being a subcategory of metabolomics») и в настоящее время разделяют многие авторы, н-р, [Lam S.M. et al. 2017; Harrieder E.M. et al. 2022]. Однако прошедший период интенсивного развития липидомики дал основания рассматривать ее как новое поле среди «омик» [Saito K. 2021] или как одну из отдельных наук, входящую в группу «омик» [Checa A. et al. 2015].

Появление терминов гликом и гликомика с развитием соответствующих исследований (как и многих других «омик») состоялось в первой декаде XXI века, н-р, [Hirabayashi J. et al. 2001; Choi Y.H. et al. 2004], но их взаимоотношения с метаболомикой отличались от взаимоотношений метаболомики с липидомикой. Так, уже на старте развития гликомики возникла точка зрения, что «гликом» надо рассматривать как термин, означающий весь набор гликанов, продуцируемых отдельными организмами, в качестве третьих биоинформационных макромолекул, подлежащих выяснению параллельно с геномами и протеомами, н-р, [Hirabayashi J. et al. 2001; Taniguchi N. et al. 2001]. Иными словами, к гликому были отнесены как низкомолекулярные моно- и олигосахариды, так и всевозможные высокомолекулярные гликоконъюгаты (включая многочисленные гликопротеиды).

Вместе с тем, уже в начале первой декады XXI века было опубликовано несколько работ по метаболомике, в которых проводилось изучение масс-спектрометрическими технологиями моно- и олигосахаридов (наряду с другими метаболитами) в разных организмах, н-р, по [Auffray C. et al. 2003; Choi Y.H. et al. 2004].

Соответственно, у метаболомики и гликомики оказался общий сектор объектов исследований, включающий моно-; ди- и олигосахариды (н-р, по [Coquin L. et al. 2008]), а также их низкомолекулярные производные, н-р, множество аминосахаров – важных участников различных метаболических процессов. Как следствие, в конце первой декады XXI века некоторые авторы подчеркивали доминирующее значение гликомики перед метаболомикой («Metabolomics in glycomics»), н-р, [Soo E.C., Hui J.P. 2010].

Вместе с тем в 2022 г. общее число публикаций (аннотированных в БД PubMed), с термином «metabolomics» достигло 70 тысяч, а работ с термином «glycomics» – только приблизилось к 6 тысячам, при этом сочетание ключевых слов «metabolomics glycomics» встретилось лишь в 281 публикации. При различиях в абсолютных значениях данных показателей публикационной активности за 2022 г. общие соотношения между ними оказались аналогичными и по БД ScienceDirect.

Как отмечалось выше, в начале третьей декады XXI века ежегодно появляются десятки тысяч новых метаболомных публикаций и естественно, что сколько-нибудь детальное рассмотрение подобного океана материалов лежит вне границ данной монографии. Однако хотелось бы только подчеркнуть, что направление, связанное с совершенствованием методологии метаболомных исследований (которое было особо выделено еще на первом международном конгрессе по

метаболомике растений («First International Congress on Plant Metabolomics»), по [Hall R. et al. 2002], см. выше), сохраняет свою актуальность и в настоящее время. В частности, комплексы усовершенствованных метаболомных технологий в настоящее время находят применение в диагностике. Например, недавно Ruiz-Cabello J. et al. (2021) показали с помощью комплексного применения модификаций ядерного магнитного резонанса («high-field nuclear magnetic resonance spectroscopy» и «low-field nuclear magnetic resonance spectroscopy») возможность диагностировать туберкулез по метаболомным профилям плазмы крови у крупного рогатого скота.

Прогресс в еще одном магистральном направлении, которое рассматривалось на отмеченном выше конгрессе (использование биоинформатики и создание профильных баз данных для метаболомных исследований) был ознаменован также многими достижениями за прошедшие два десятилетия. Среди них представляется важным выделить создание и развитие БД, обозначаемой в зарубежной печати аббревиатурой HMBD («The Human Metabolome Database»), которая модернизировалась на протяжении практически пятнадцати лет от первой версии до пятой [Wishart D.S. et al. 2007, 2009, 2013, 2018, 2022]. Эту БД начали создавать канадские исследователи в рамках работы над «Human Metabolome Project». К ним на определенном этапе присоединилась группа французских авторов [Wishart D.S. et al. 2018], а затем и представители других стран, включая РФ [Wishart D.S. et al. 2022]. БД HMBD доступна пользователям Интернет – https://hmdb.ca/.

Первая версия БД HMBD содержала записи о 2180 эндогенных метаболитах, включавших разнообразную информацию, собранную из тысяч книг, журнальных статей и электронных баз данных [Wishart D.S. et al. 2007]. На этом этапе в ней уже была представлена обширная коллекция материалов о концентрациях метаболитов, полученных по экспериментальным данным сотен метаболомных анализов, выполненных масс-спектрометрическими технологиями (MS) и методами ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Каждая запись об определенном метаболите в первой версии HMDB включала до 90 отдельных полей, в которые вносили подробное описание соединения, названия и синонимы. Основную часть составляла информация о структуре, физико-химические данные, справочные спектры ЯМР и MS, концентрации в биологических жидкостях, сведения об ассоциации с заболеваниями и ряд других данных, ссылки на различные изображения, а также на другие общедоступные базы данных. Первая версия HMDB предо-

ставляла ряд инструментов для поиска и просмотра данных [Wishart D.S. et al. 2007].

Проводившиеся обновления БД HMDB сопровождались не только существенными дополнениями за счет новых материалов, но и модернизацией отдельных общих представлений о метаболитах. Так, при подготовке БД HMDB v.4.0 разработчиками была создана новая (более последовательная, чем ранее и детализированная) онтология метаболитов, состоящая из 4 основных категорий и 35 подкатегорий, по [Wishart D.S. et al. 2018].

Динамика многолетнего развития БД HMDB подробно представлена в публикациях о версии v.4.0 [Wishart D.S. et al. 2018], а затем и о версии v.5.0, которая появилась в январе 2022 г. [Wishart D.S. et al. 2022]. Так, в HMDB v.4.0, по сравнению с предшествующей, количество полностью аннотированных метаболитов увеличилось почти в три раза, количество экспериментальных спектров стало больше почти в четыре раза, а количество проиллюстрированных метаболических путей увеличилось почти в 60 раз. В БД HMDB 4.0 появилось и большое количество предсказанных эталонных спектральных данных (MS/MS и GC-MS). Далее, в версии HMDB v.5.0 по сравнению v.4.0 значительно возросло общее количество записей о метаболитах (от 114 100 до 217 920 соединений). При этом удалось повысить качество и достигнуть большей глубины в описаниях метаболитов. Кроме того, версия БД HMDB v.5.0 предоставила пользователям ряд новых инструментов визуализации структуры, спектров и метаболических путей. Сопоставление этих материалов наглядно и убедительно свидетельствует о впечатляющем прогрессе метаболомики человека, достигнутом на рубеже между второй и третьей декадами XXI века.

Представляется важным отметить также, что заметное место в версии БД HMDB v.5.0 выделено разработчиками для новых и гораздо более точно предсказанных наборов спектральных данных, включая предсказанные спектры ЯМР, а также спектры MS и предсказанные «индексы удерживания», по [Wishart D.S. et al. 2022]. В целом, по мнению авторов, благодаря проведенной модернизации, HMDB v.5.0 стала удобнее для пользователей, что позволит эффективно использовать ее в метаболомных и липидомных исследованиях человека, а также при решении актуальных задач диетологии, и клинической биохимии.

Параллельно с развитием метаболомных баз данных происходило развитие компьютерных инструментов для всестороннего анализа накапливающихся материалов. Так, группа канадских авторов раз-

работала и более десяти лет поддерживает подобный программный комплекс, названный MetaboAnalyst (https://www.metaboanalyst.ca/), который обеспечивает адекватные интерпретации метаболомных масс-спектров и интеграцию этих результатов с данными других «омик» [Chong J. et al 2019; Pang Z. et al. 2021].

Со времени первого выпуска комплекса MetaboAnalyst (2009 г.) он значительно эволюционировал, чтобы соответствовать постоянно растущим задачам биоинформатики. Так четвертая версия MetaboAnalyst располагала более широким набором программ для решения различных статистических и функциональных задач, а также для визуализации данных [Chong J. et al. 2019]. В частности, этот комплекс позволял осуществлять так называемый анализ основных компонентов, частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов, кластерный анализ, анализ обогащения набора метаболитов, анализ метаболических путей и поиск биомаркеров. Кроме того, у MetaboAnalyst (4.0) был полностью переработан пользовательский интерфейс и значительно расширены используемые базы знаний («knowledge bases»).

Следующая версия (MetaboAnalyst 5.0) представляла собой важный шаг вперед в обеспечении всестороннего анализа накапливающихся метаболомных материалов [Pang Z. et al. 2021] (Рис. 7.2.).

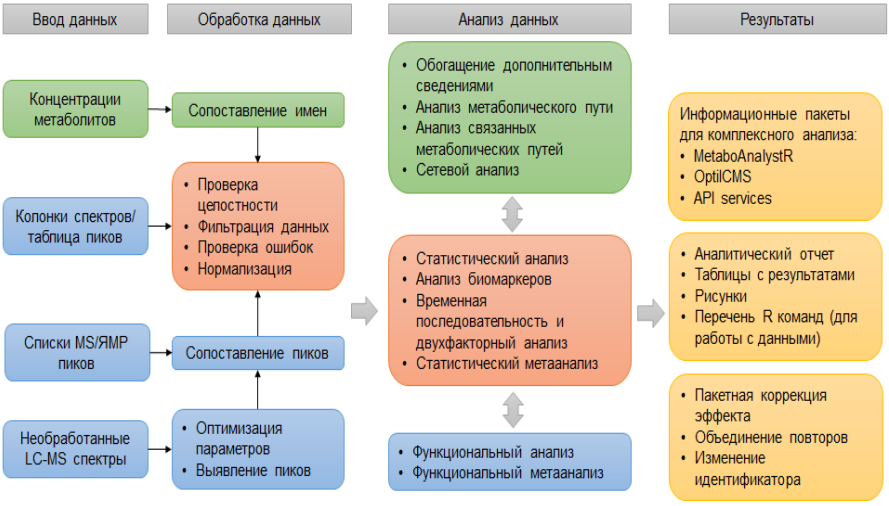



Рис. 7.2. Общие сведения о строении и функционировании БД MetaboAnalyst v5.0. [Pang Z. et al. 2021]

Опытные пользователи могут использовать различные служебные функции или установить соответствующие пакеты R (желтые прямоугольники) для выполнения анализа за пределами этих предопределенных обычных рабочих процессов.

В конце второй – начале третьей декады XXI века отдельные результаты метаболомных исследований стали рассматриваться как важный ресурс для применения в промышленных условиях, н-р, по [Choi K.R. et al. 2018; Zhao J. et al. 2019; Nadal-Rey G. et al. 2021; Kato Y. et al. 2022]. Обычно данные метаболомики использовались в сочетании с материалами других омик.

Одним из главных направлений в этой работе можно считать производство биотоплива, н-р, [Martien J.I., Amador-Noguez D. 2017; Choi K.R. et al. 2018; Kato Y. et al. 2022]. Так, в обзоре Martien J.I., Amador-Noguez D. (2017) представлены разнообразные материалы о том, что для эффективного производства биотоплива из растительного сырья необходимо решать ряд сложных задач, в том числе создание соответствующих микроорганизмов на основе знаний об их метаболических функциях. Более того, было показано, что подобные задачи могут быть решены за счет использования потенциала метаболомного анализа для рационального конструирования микробов, производящих биотопливо. Авторы продемонстрировали также, как на основе метаболического анализа можно осуществлять отбор новых производителей биотоплива для повышения продуктивности и улучшения их стрессоустойчивости, что, в конечном счете, позволит расширить возможности промышленного использования лигноцеллюлозного сырья. Соответствующая схема из обзора Martien J.I., Amador-Noguez D. (2017) (с некоторыми модификациями) приведена на Рис. 7.3. Исследования, представленные в этом обзоре, применяют знания, полученные с помощью методов, основанных на метаболомике, для достижения этих целей.

Представляется важным отметить ещё недавний обзор Kato Y. et al. (2022), в котором показано, что последние достижения в области фотосинтетической метаболомики позволяют рассматривать микроводоросли и цианобактерии как многообещающие фотосинтезирующие производители биотоплива и химикатов с высоким потенциалом для развития биоэкономики. В этой работе представлены, в частности, убедительные материалы о перспективности промышленного использования клеточных фабрик микроводорослей и цианобактерий, для указанных целей. Подробнее основные материалы по производству биотоплива, как части биоэкономики, были рассмотрены в главе 2.

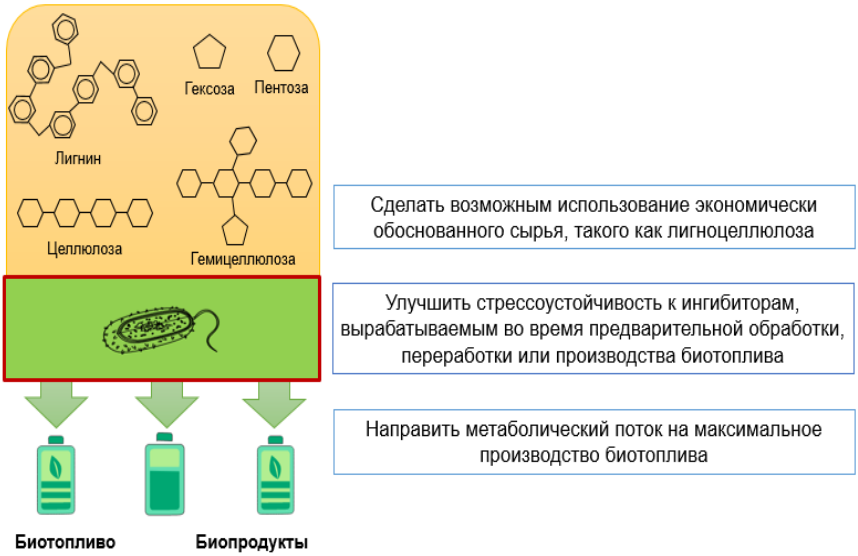



Рис. 7.3. Основные цели метаболической инженерии для производства микробного биотоплива по [Martien J.I., Amador-Noguez D. 2017]

Ещё одно важное направление в промышленном использовании достижений метаболомики связывают с производством других биопродуктов, включая биофармпрепараты: ферменты, антибиотики, антиоксиданты органические кислоты, аминокислоты и т.д. [Zhao J. et al. 2019; D'Amelia V. et al. 2021; Marchev A.S. et al. 2021]. Кроме того, существенное внимание уделяется созданию различных средств диагностики с выходом на производство соответствующих диагностикумов, в частности, рассматривались перспективы подобных диагностикумов для бронхиальной астмы [Garcia-Marcos L. et al. 2018].

В целой серии недавних публикаций ряд авторов рассматривают возможности практической реализации достижений метаболомики через другие «омики» (в частности, нутригеномку и фудомику, н-р, [Utpott M. et al. 2022; Fu J. et al. 2022]), и через метаболической инженерии н-р, [Kwak S. et al. 2019; Lu H. et al. 2022]. Соответствующие материалы приводятся ниже в разделах 7.2 и 7.3.

## 7.2. Нутригеномика, фудомика и другие омики, ориентированные на обеспечение рационального питания

Среди почти двух сотен «омик», которые выделялись во второй декаде XXI века [Grassmann J. et al. 2012], представляется важным особо отметить те из них, которые оказались прямо или опосредован-

но связанными с определенными секторами биоэкономики, и ориентировались на решение важных биомедицинских проблем, в частности, на создание условий для рационального питания. К ним в первую очередь следует отнести нутригеномику («nutrigenomics») и фудомику («foodomics»).

Термин «нутригеномика» появился в самом начале XXI века, его возникновение связывалось с успехами геномики и других «омик», а также с потребностями решения многих задач по организации рационального питания вплоть до уровня пищевой промышленности [Peregrin T. 2001; Van Ommen B., Stierum R. 2002; Green M.R., Van der Ouderaa F. 2003]. К настоящему времени в БД PubMed аннотировано уже более 3200 публикаций и около 3100 – в БД ScienceDirect. При этом в БД ScienceDirect оказалось более 950 работ со словами «nutrigenomics industry», а в БД PubMed – более 210.

Характеризуя нутригеномику, как сформировавшуюся научную дисциплину, представляется важным отметить, что публикации нутригеномных исследований регулярно появляются в специализированных журналах с высоким рейтингом (например, «Nutrients», пятилетний импакт фактор – 7.185), издается и профильный журнал (Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics).

Результатам нутригеномных исследований посвящаются и планируются на годы вперед международные научные конференции (н-р, см. Nutrigenomics Conferences 2023/2024/2025, https://conferenceindex.org/conferences/nutrigenomics).

В ранних публикациях нутригеномику описывали и как геномику питания и как нутригенетику («nutrigenetics»), н-р, [Van Ommen B., Stierum R. 2002; Kaput J. et al. 2005]. Позднее, по-видимому, для того чтобы подчеркнуть смысловую близость нутригеномики с нутригенетикой во многих публикациях эти термины писали рядом друг с другом, разделяя их только союзом (nutrigenomics / nutrigenetics), н-р, [Fenech M. et al. 2011; Lafrenière D. et al. 2014; Malgwi I.H. et al. 2022].

В сферу исследований нутригеномики традиционно включают два взаимосвязанных комплекса вопросов – изучение молекулярных механизмов влияния нутриентов (продуктов питания) на экспрессию генов и генетические причины межиндивидуальных различий при одинаковом пищевом рационе, н-р, [Kaput J. et al. 2005; Fenech M. et al. 2011; Bartolini D. et al. 2021]. При этом подчеркиваются связи нутригеномных и метаболомных исследований, а также общая ориентация нутригеномики на биомедицинскую проблематику и, в частности, на обеспечение молекулярными данными работ по персонализированной

медицине. Более того, нутригеномные исследования тесно связаны с транскриптомикой, протеомикой, а также другими «омикам» и они охватывают не только вопросы медицины, но и ветеринарии, микробиологии и др., н-р, [Nowacka-Woszuk J. 2020; Haq Z.U. et al. 2022].

При исследовании протеомных, метаболомных и других эффектов дефицита и/или токсичности тех или иных питательных веществ установлено, что питательные вещества являются показателями определенных метаболических изменений, влияют на экспрессию генов и даже появился отдельный термин для подобных показателей – «пищевой ключ» («dietary signature»), то есть сформирован инструмент для оценки последствий используемой диеты [Mishra U.N. et al. 2022].

Вместе с тем, некоторые авторы считают, что задачи нутригеномики концентрируются в основном на краткосрочных оценках активности генома в ответ на изменения в питании, тогда как нутригенетика предусматривает изучение разнообразия популяционных особенностей ввиду применяемого рациона питания и соответствующих заболевания (таких как фенилкетонурия, лактазная недостаточность и др.), н-р, [Haq Z.U. et al. 2022; Malgwi I.H. et al. 2022; Mishra U.N. et al. 2022].

К настоящему времени методический арсенал нутригеномики существенно расширился. Для изучения влияния нутриентов на генную экспрессию стали применять технологии крупномасштабного и полного секвенирования транскриптомов (RNAseq, см. гл. 6, раздел 6.1.). Так, с помощью RNAseq и других транскриптомных технологий удалось охарактеризовать влияние пищевых продуктов, различающихся по содержанию жиров и белка и с добавками микроэлементов на экспрессию генов у определенных сельскохозяйственных животных, н-р, [Nowacka-Woszuk J. 2020; Fanalli S.L. et al. 2022; Haq Z.U. et al. 2022].

В частности, Fanalli S.L. et al. (2022) идентифицировали дифференциально экспрессируемые гены в образцах печени и скелетных мышц свиней, которые содержались в условиях, моделирующих метаболические заболевания у людей. Для этого исследования было отобрано 36 чистопородных самцов свиней практически одинакового возраста (71 ± 1,8 дня) и примерно одинаковой начальной массой тела (28,44 ± 2,95 кг). Животных случайным образом распределяли по одному из двух режимов кормления, различавшихся содержанием мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот за счет вариаций уровня соевого масла в рационе (содержание 1,5% или 3,0%). Через 98 дней эксперимента было статистически достоверно показано, что в

тканях животных, отнесенных к двум экспонированным группам, профили жирных кислот оказались изменены. Далее в образцах ткани печени был идентифицирован в общей сложности 281 ген, экспрессия которых достоверно различалась в двух группах. При этом экспрессия у 129 генов была подавлена, а у 152 – повышена. В образцах скелетных мышц удалось выявить 45 генов с изменяющимися уровнями экспрессии. Среди этих генов оказались такие, функции которых связаны с различными патологическими процессами: воспалением, нарушениями иммунитета; окислительным стрессом, диабетом 2 типа и метаболической дисфункцией. Кроме того, авторы указали, что шесть дифференциально экспрессируемых генов оказались общими для обеих тканей. В целом, было сделано заключение о том, что полученные результаты открывают пути к лучшему пониманию биологических механизмов, на которые может влиять диета.

При этом высокую социальную значимость указанных заболеваний можно проиллюстрировать на примере сведений [Росстат] о количестве зарегистрированных диагнозов по заболеваниям эндокринной системы, расстройства питания и нарушениям обмена веществ, которые в 2020 г. составили 5,3% от общего количества заболеваний у пациентов в РФ (Рис. 7.4.). Для отображения экономических последствий подобных заболеваний можно привести пример стоимости единицы объема медицинской помощи терапевтического лечения сахарного диабета и его сосудистых осложнений, которая по нормативу составляет около 200 тыс. руб. [постановление от 28.12.2020 № 2299].

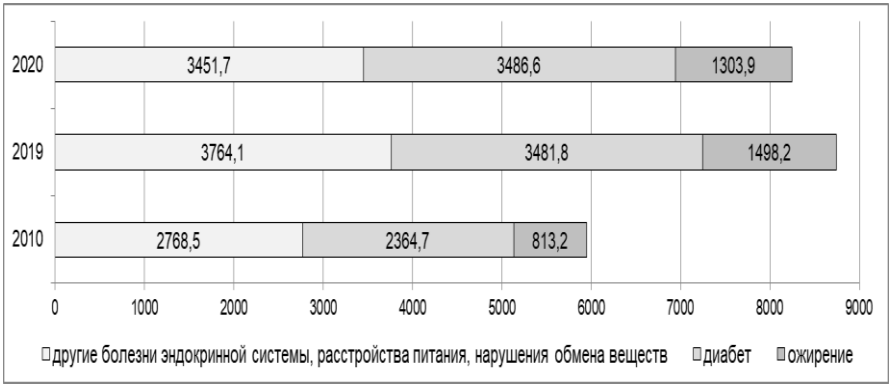



Рис. 7.4. Динамика заболеваемости населения РФ патологиями эндокринной системы, расстройствами питания, нарушения обмена веществ на 100 тыс. населения, 2010-2020, по [Росстат]

Принципиально важно, что по имеющимся данным достижения нутригеномики уже могут быть успешно использованы для увеличения продуктивности животных, скорости их роста, производства молока, использования кормов, устойчивости к болезням и плодовитости, н-р, [Nowacka-Woszuk J. 2020; Haq Z.U. et al. 2022]. Омиксные технологии и методы синтетической биологии позволяют принципиально изменить и подход к производству заменителей сахара: взамен традиционным углеводам источником сахара становятся белки (н-р, браззеин – получаемый из растения *Pentadiplandra brazzeana*, монеллин – из растения *Dioscoreophyllum cumminsii*) [Xu Y. et al. 2022].

Иными словами, нутригеномные исследования обещают обеспечивать на основе новых знаний прогресс в сельскохозяйственном секторе развивающейся биоэкономики.

В целом о значимости исследований в области нутригеномики можно судить по тому, что только за 2022 г. исключительно обзоров со словами «nutrigenomics industry» было опубликовано более 20 (по БД ScienceDirect). Из этих публикаций представляется целесообразным особо отметить обзор Livingstone K.M. et al. (2022), в котором авторы суммировали достижения нутригеномики, а также многих других «омик» (в составе так называемых «больших данных», см. раздел 7.3), которые по их мнению проложили пути к прикладным приложениям для использования в промышленности и здравоохранении.

Наряду с нутригеномикой более десятилетия развивается и другая омика, называемая фудомикой («foodomics»), которая также ориентированна на обеспечение рационального питания, но с несколько других позиций. Фактически уже в первых публикациях подчеркивалось, что фудомика ориентирована на изучение широкого комплекса вопросов, связанных с использованием омиксных технологий для получения характеристик состава пищевых продуктов, определения пищевой ценности пищевых продуктов, н-р, [Cifuentes A. 2009; Simó C. et al. 2010]. Особый акцент делался также на организацию контроля технологических процессов, используемых при производстве продуктов питания. Вскоре фудомику стали определять как особую дисциплину, изучающую продукты питания и питание с помощью геномики, транскриптомики, эпигенетики, протеомики, пептидомики и/или метаболомики – для исследования качества, безопасности, прослеживаемости и биологической активности пищевых продуктов [Ibáñez C. et al. 2013].

Далее термин «фудомика» был несколько детализирован, но сохранил основные отличительные черты. Его определяют, как научное направление, которое предусматривает для решения целого

набора задач комплексное использование омиксных подходов и технологий (транскриптомики, протеомики и метаболомики) [Valdés A. et al. 2022, 2022a; Fu J. et al. 2022; Muguruma Y. et al. 2022]. Эти задачи связаны с определением безопасности и качества пищевых продуктов, включая так называемые функциональные продукты и их биоактивность, а также с обеспечением контроля на всех этапах производства и хранения пищевых продуктов. Некоторые авторы особо подчеркивают, что фудомика направлена, в частности, на изучение предотвращения заболеваний с помощью пищевых продуктов и выявление химических, биологических и биохимических загрязнителей пищевых продуктов [González-Sálamo J. et al. 2021].

В ранних публикациях по фудомике в центре внимания был анализ низкомолекулярных соединений (в основном пептидов) и привлечение для этого метаболомных технологий, н-р, [Cifuentes A. 2009; Simó C. et al. 2010; Ibáñez C. et al. 2013]. Так, использовались капиллярный электрофорез в сочетании с методами масс-спектрометрии. Далее появились проведенные в интересах фудомики протеомные исследования белков, содержащихся в семенах некоторых растений, которые находят применение в различных пищевых продуктах [Aiello G. et al. 2016]. Авторы использовали комбинацию технологий, состоящую из модификации одномерного электрофореза в ПААГ (SDS-PAGE) и комплекса жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическими методами (LC-ESI-MS/MS). В результате удалось провести сетевой анализ белок-белковых ассоциаций с помощью программного обеспечения STRING, и была построена первая интерактомная карта всех обнаруженных белков (в общей сложности 181), которая описывала 137 узлов и 410 взаимодействий.

В целом, для решения задач фудомики привлекались и другие протеомные технологии, которые, в частности, существенно расширили возможности изучения белков мышечных тканей сельскохозяйственных животных и птиц, используемых в качестве сырья для мясной промышленности, н-р, [Шишкин С.С. с соавт. 2014, 2016]. Предпринимались и многочисленные усилия для решения различных прикладных задач, связанных с разработками методов контроля качества на основе определения белковых биомаркеров.

Можно считать, что за прошедшее время фудомика сформировалась как особая научная дисциплина. В БД ScienceDirect уже аннотировано более тысячи работ, среди которых часть была опубликована в высокорейтинговых журналах, например, Analytical Chemistry (им-

пакт-фактор 8,0). При этом слова «foodomics industry» присутствовали более чем в пятистах публикаций.

В Российской Федерации исследования мясных продуктов, которые можно отнести к сфере фудомики, были развернуты во второй декаде XXI века сотрудниками ВНИИ мясной промышленности им. В.М. Горбатова, н-р, [Чернуха И.М. с соавт. 2016, 2020; Chernukha I. et al. 2021]. Среди многих исследователей, вовлеченных в подобные работы, была и группа сотрудников лаборатории одного из авторов этой монографии. Некоторые из полученных результатов нашли отражение в серии статей, в частности, [Ковалева М.А. с соавт. 2012; Ковалев Л.И. с соавт. 2013; Zvereva E.A. et al. 2015].

Так, проведено изучение белков в образцах нескольких сортов вареных мясных продуктов (колбас и сосисок) и сырья. В результате использованные протеомные технологии (двумерный электрофорез в ПААГ, модификации IPG-PAGE, NPGE-PAGE в сочетании с масс-спектрометрическими методами) оказались способны обеспечить эффективный анализ белкового состава этих продуктов и выявить существующие количественные и качественные особенности присутствующих мышечных белков, включая определение присутствия белков мяса птицы (Рис. 7.5.).

Для одного из потенциальных ткане-специфичных белков – маркеров (изоформы тропонина I, sTnI) в сотрудничестве с лабораторией иммунобиохимии ФИЦ Биотехнологии РАН была разработана эффективная диагностическая ИФА тест-система [Zvereva E.A. et al. 2015]. Результаты использования этой тест-системы по определению sTnI в мясном сырье, а также в мясных и вегетарианских продуктах показаны на Рис. 7.6. (А) и (Б).

Полученные данные позволили сделать заключение, что определение sTnI в мясном сырье, а также в мясных и вегетарианских продуктах позволяет достаточно специфично и количественно оценивать содержание мышечных белков млекопитающих (свиней, коров и некоторых других видов) в мясных продуктах [Zvereva E.A. et al. 2015].

На рубеже второй и третьей декады XXI века протеомные исследования белков в пищевых продуктах и сырье для их производства активно продолжались, многие из них были подробно рассмотрены в обзоре Valdés A. et al. (2022a). Далее, всего только за один 2021 год было опубликовано несколько десятков работ по этой тематике, н-р, [González-Sálamo J. et al. 2021; Gallart-Palau X. et al. 2021; Renzone G. et al. 2021].

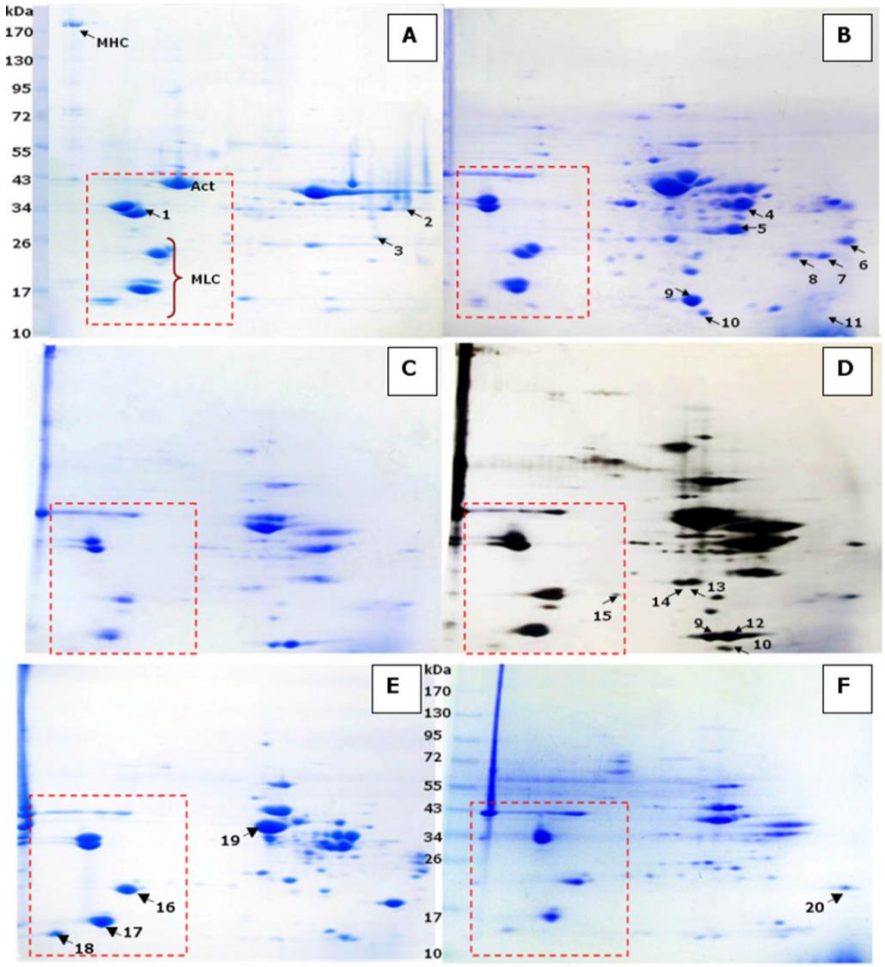



Рис. 7.5. Двумерные электрофореграммы белков свинины, полученных с использованием модификаций IPG-PAGE (A) и NPGE-PAGE (B), окраска Coomassie Blue R-250, а также 2DE белков из образцов сосисок «Молочные», окрашенных by Coomassie Blue R-250 (C) и нитратом серебра (D). Кроме того, на фрагменте E показана 2DE белков индюшатины, а на фрагменте F 2DE белков сосисок, содержащих индюшатину. Стрелками с цифрами 1-20 обозначены белковые фракции, идентифицированные масс-спектрометрическими методами (MALDI-TOF-MS, MS/MS) как различные мышечные белки. В квадратах, выделенных красным пунктиром, расположены сократительные белки, в частности, Act – актин, 1 – тропомиозин, MLC, 16, 17, 18 – легкие цепи миозина

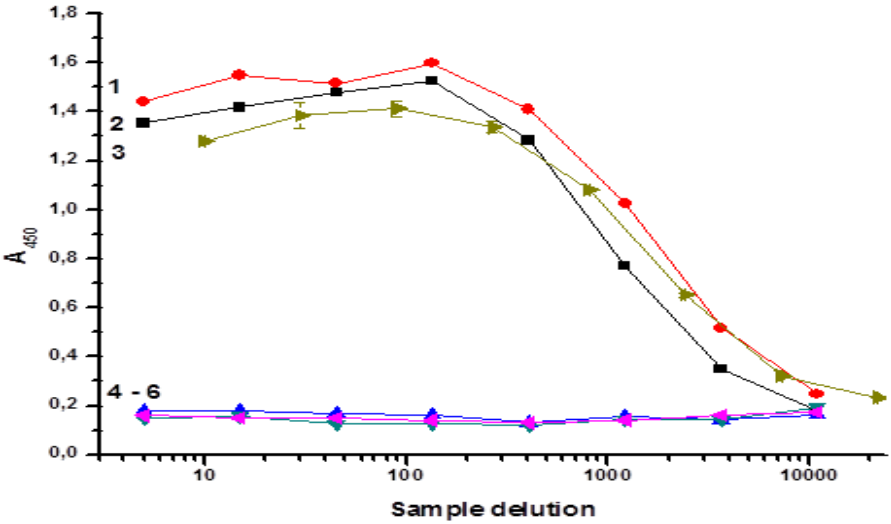



Рис. 7.6. (А). Результаты изучения sTnI в образцах мясного сырья (зависимость оптической плотности от разведения образца) 1 – баранина; 2 – свинина; 3 –говядина; 4 – утятина; 5 – индюшатина; 6 – курятина

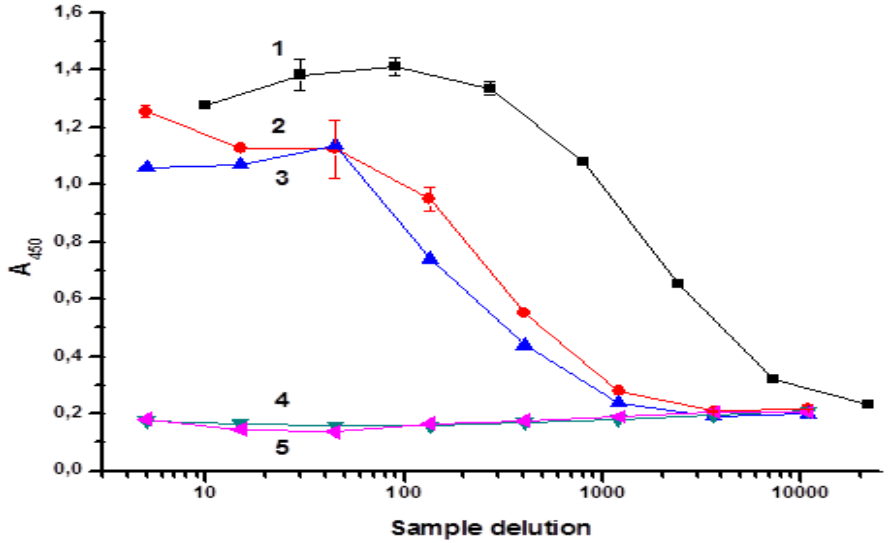



Рис. 7.6. (Б). Результаты изучения sTnI в мясных и вегетарианских продуктах (зависимость оптической плотности от разведения образца) 1 – говядина (контроль); 2 – молочная колбаса; 3 – сосиски «Франкфуртер» (Мяснов); 4 – вегетарианская колбаса; 5 – вегетарианские сардельки

Отдельным направлением в фудомике стали исследования молока и молочных продуктов, которые изучались метаболомными, а также другими омиксными технологиями и использовались в пищевой промышленности [Anagnostopoulos A.K. et al. 2016; Gallart-Palau X. et al. 2021; Le Y. et al. 2023].

Особый интерес в этом направлении, естественно, вызывали работы, связанные с изучением грудного молока человека и поисками замен человеческого молока при питании новорожденных [Лукоянова О.Л. 2012; Gallart-Palau X. et al. 2021; Sari R.N. et al. 2021]. Состав человеческого молока весьма сложен, и хотя имеющиеся в нем белки составляют всего около 9-13 г/л, их рассматривают как фракцию макронутриентов, которые при этом содержат врожденные иммунные белки, способные обеспечивать врожденный иммунитет, н-р, [Лукоянова О.Л. 2012; Sari R.N. et al. 2021].

Одним из важных результатов, характеризующих изменчивость человеческого молока как продукта питания, стали данные анализа, полученные на основе подходов фудомики в сочетании с протеомными технологиями [Sari R.N. et al. 2021]. Так, было проведено сравнительное изучение белкового состава образцов молока из восьми городов Китая, которое выявило значительную региональную специфичность. Кроме того, для четырех идентифицированных белков (дипептидилпептидаза 1, лизоцим С, карбоангидраза 6 и хординоподобный белок 2) наблюдалась количественная изменчивость в течение 6 месяцев лактации. Цитированные авторы предположили, что изменения белковых составов молока могут отражать изменения в потребностях соответствующих нутриентов при росте младенцев. По их мнению, полученные данные могут быть учтены при создании оптимизированных детских молочных смесей.

Суммировав изученные материалы, можно сделать вывод о происходящих принципиальных изменениях организации производства продуктов питания и появлении инструментов для качественного изменения организации пищевой промышленности. Так, современные омиксные платформы позволяют не только обеспечить индивидуальный подход к определению рациона питания на основе изучения персональных особенностей, но и усилить меры, направленные на обеспечение комплексного благополучия человека, в том числе терапевтические. Общий взгляд на некоторые открывающиеся возможности нутригеномики, фудомики и других омискных платформ, которые входят в сферу интересов биоэкономики, суммирован на Рис. 7.7.

Рис. 7.7. Общий взгляд на открывающиеся возможности использования омиксных технологий для обеспечения рационального питания и благополучия человека, по [Mishra U.N. et al. 2022; Singh V. 2023]

### 7.3. Метаболическая инженерия

Метаболическая инженерия характеризуется как особый, быстро развивающийся раздел биоинженерии, которая представляет собой актуальное научное направление, возникшее за счет интеграции некоторых НЖ и технических наук, н-р, [Choi K.R. et al. 2019; Dasgupta A. et al. 2020; Lu H. et al. 2022]. К целям метаболической инженерии относят создание стратегий и технологий для получения полезных штаммов микроорганизмов с инновационными биологическими функциями, что подчеркивается авторами многих обзоров. Приобретение ожидаемых функций у таких микроорганизмов предполагается обеспечивать с помощью различных подходов, учитывающих результаты компьютерного моделирования клеточных процессов и имеющиеся возможности управления геномными функциями. Считается, что метаболическая инженерия позволит целенаправленно изменять метаболические процессы в отобранных штаммах бактерий и одноклеточных эукариот (например, в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* и в микроводорослях). [Kondo A. et al. 2013; Banerjee C. et al. 2016; Choi K.R. et al. 2020]. Обсуждаются также возможности использования культивируемых клеток

многоклеточных организмов с помощью технологий рекомбинантных ДНК и генной инженерии, н-р, [Chen X. et al. 2018].

Для достижения заявленных целей рассматриваемый раздел биоинженерии опирается на расширяющиеся знания о существующих и потенциально возможных метаболических процессах в клетках разных типов, источниками которых являются данные метаболомики и ряда других «омик» [Choi K.R. et al. 2019; Dasgupta A. et al. 2020; Kato Y. et al. 2022]. Считается, что обнаруживаемые при этом так называемые вторичные метаболиты могут стать перспективными ресурсами для получения промышленных химикатов, фармацевтических препаратов и некоторых видов топлива.

Кроме того, метаболическая инженерия нацелена на создание математических моделей комплексного метаболизма, включающих рассмотрение сигнальных путей, сетей регуляции генов и белок-белковых взаимодействий в клетках [Carroll A.L. et al. 2018; Foster C.J. et al. 2021; Srivastava A. et al. 2021; Podolsky I.A. et al. 2022].

Наиболее популярными объектами для метаболической инженерии, уже более двух десятилетий являются различные прокариотические организмы, и среди них особое место занимает кишечная палочка (*Escherichia coli, E. coli*), н-р, [Balbás P., Gosset G. 2001; Pontrelli S. et al. 2018; Liu S. et al. 2022]. Для этих бактерий установлены благоприятные условия роста, хорошо охарактеризованы биохимические процессы, предложен ряд доступных и достаточно универсальных инструментов для генетических манипуляций, что позволяет многим авторам считать *E. coli* идеальной платформой-хозяином для получения штаммов-производителей различных химикатов и биотоплива, пригодных для внедрения в промышленное производство.

Так, известно, что штаммы *E. coli* легко культивируются, имеют короткое время удвоения и могут развиваться в различных условиях роста. На клетках *E. coli* имеются широкие возможности для генетических манипуляций, что создает предпосылки к созданию на данной платформе новых фенотипов.

Одним из важных условий для этого стали результаты расшифровки геномов разных штаммов *E. coli.* Так, еще в последней декаде XX века были опубликованы первые результаты полного секвенирования генома *E. coli* K-12 (штамм MG-1655). В этом геноме оказалась последовательность из 4 639 221 пары оснований, которая представляла собой одиночную кольцевую хромосому [Blattner F.R. et al. 1997]. В ней было аннотировано 4288 генов, кодирующих белки, но для 38% из них в тот период не удалось установить функций. В этом геноме

были отмечены также элементы вставочной последовательности («insertion sequence, IS»), фрагменты фаговой ДНК и другие участки необычного состава, что, по мнению Blattner F.R. et al. (1997), указывало на пластичность генома за счет горизонтального переноса генетического материала.

За последующие 25 лет появились тысячи публикаций с результатами секвенирования геномов различных штаммов *E. coli*. Среди этих работ в качестве особо показательной можно отметить статью Jeong H. et al. (2009), в которой авторы представили полные последовательности геномов двух штаммов *E. coli B* – REL606 и BL21. Оказалось, что выбранные для секвенирования геномы различаются по длине на 72 304 п.н., имеют 426 однонуклеотидных замен и содержат определенные транспозиции (IS1 и IS150).

По размерам и организации эти секвенированные геномы характеризовались как весьма сходные с геномом *E. coli* K-12 MG1655. Они обладали более 99% идентичностью последовательностей, но значительно различались по распределению IS-элементов, а также по расположению и составу более крупных подвижных элементов. Кроме того, отличия были связаны с отсутствием большого кластера генов жгутиковых белков из-за IS1-опосредованной делеции размером 41 т.п.н.

Важно отметить, что в первой декаде XXI века была создана на основе штамма BW25113 *E. coli* K-12 особая коллекция мутантов с делецией одного гена [Baba T. et al. 2006]. Эта коллекция значительно облегчила биохимические исследования *E. coli* и использование полученных результатов в метаболической инженерии.

Несмотря на явные успехи в исследованиях генома *E. coli* даже в середине второй декады XXI века более одной трети всей секвенированной последовательности генома *E. coli* не имело экспериментально подтвержденных аннотаций, что существенно затрудняло использование этих бактерий в работах по метаболической инженерии [Kim H. et al. 2015]. Для преодоления этой трудности Kim H. et al. (2015) создали базу данных на основе ко-функциональной генной сети с почти полным охватом генома *E. coli*, получившую название EcoliNet. Было показано, что EcoliNet дает хорошие прогнозы для различных бактериальных фенотипов, включая реакцию на антибиотики. Далее удалось выявить тридцать один модуль ко-экспрессии генов и изучение характеристик этих модулей показало, что они связаны с несколькими видами ключевых биологических процессов, такими как катабо-

лизм углеводов, метаболизм жирных кислот, метаболизм аминокислот и др. [Liu W. et al. 2018].

Из многих тысяч работ, опубликованных по метаболической инженерии с использованием *E. coli* представляется целесообразным особо отметить большой обзор Pontrelli S. et al. (2018). В этом обзоре авторы проанализировали публикации за несколько десятилетий по заявленной тематике и рассмотрели ключевые свойства *E. coli*, которые наиболее важны для метаболической инженерии, а также представили сведения о ряде методов, позволяющие эффективно конструировать фенотипы с заданными характеристиками. В частности, авторы указали, что при производстве белковых биофармацевтических препаратов, чаще всего используется штаммы BL21 в качестве хозяина из-за отсутствия у них протеаз lon и ompT, а также его нечувствительности к высоким концентрациям глюкозы. Отдельный раздел этого обзора посвящен производству химикатов с использованием определенных штаммов *E. coli*. В качестве достижений метаболической инженерии перечисляются созданные технологии получения различных органических кислот (включая аминокислоты), диолов, мономеров для производства нейлона и подобных полимеров, а также ряда других соединений.

Позднее Wang Z. et al. (2020) в своем обзоре обобщили достижения, связанные с перспективами производства на основе сконструированных штаммов *E. coli* ликопина – одного из нутрицевтиков, который находит применение в фармацевтике и создании косметических средств. Авторы рассмотрели общие проблемы и стратегии биосинтеза ликопина, предусматривающие оптимизацию метаболических путей, корректировку регуляторных сетей и модернизацию процессов ферментации. Подчеркивалось, что ликопин, являющийся членом семейства каротиноидов, и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, обычно производится из природных источников, но это производство явно не удовлетворяет спрос.

Наконец, в недавнем обзоре Liu S. et al. (2022) представили современные стратегии метаболической инженерии, реализованные на штаммах *E. coli* для реконструкции пути биосинтеза L-триптофана []. Авторы обосновано считают, что на основе штаммов *E. coli* может быть создано высокоэффективное производство L-триптофана, который представляет собой важное сырье для фармацевтической, пищевой и кормовой промышленности.

Изучение геномов определенных штаммов *E. coli* продолжается с помощью полногеномного секвенирования на различных платфор-

мах NGS, а результаты находят различное применение, в частности, при контроле производства продуктов питания, хотя при этом отмечается, что геном *E. coli* остается достаточно сложным для анализа, н-р, [Mitchell P.K. et al. 2022].

Наряду с *E. coli* активно используемой в метаболической инженерии моделью стала сенная палочка (*Bacillus subtilis*), что находит отражение в десятках обзоров, н-р, [Liu Y. et al. 2019; Franco-Sierra N.D. et al. 2020; Pramastya H. et al. 2021].

Уже в первой декаде XXI века об этом виде бактерий был получен ряд данных, важных для метаболической инженерии. Так, удалось ввести в клетки *B. subtilis* гены синтеза каротиноидов, *crtM* и *crtN*, полученные из *Staphylococcus aureus*, что привело к появлению штамма с желтой пигментацией [Yoshida K. et al. 2009]. При этом было показано, что пигментированный штамм накапливал два каротиноида, содержащих по 30 углеродных атомов (4,4`-диаполикопен и 4,4`-диапонейроспорен). Авторы сделали заключение о том, что созданный на основе *B. subtilis* штамм, названный *CarotenoBacillus*, способен продуцировать каротиноиды и может найти применение в производстве каротиноидов. Следующий шаг в данном направлении был сделан во второй декаде XXI века, когда штаммы *B. subtilis*, несущие плазмиду, содержащую синтетические гены каротиноидов *crtM* и *crtN*, объединяли с плазмидами pHCMC04G, несущими различные синтетические опероны генов так называемого MEP-пути (пути образования метилэритритолфосфата, MEP) [Xue D. et al. 2015]. Уровни продуцируемых каротиноидов, диапонейроспорена и диаполикопена использовали как показатели, свидетельствующие о роли различных ферментов в пути MEP-пути. Было показано, что продукция каротиноидов может быть значительно увеличена за счет сверхэкспрессии ферментов пути MEP. При этом авторы отметили, что *B. subtilis* способен образовывать в высоких концентрациях изопрен, и соответственно в более широком плане штаммы, разработанные в этом исследовании, могут быть использованы в качестве отправной точки для создания клеточных фабрик по производству различных соединений изопрена. Теперь уже в начале третьей декады XXI века появилось сообщение о создании на основе *B. subtilis* клеточной фабрики для получения изопреноидов (терпеноидов) [Pramastya H. et al. 2021].

Известно, что *B. subtilis* чрезвычайно разнообразный вид бактерий, отдельные штаммы которого способны выполнять множество экологических функций, и при этом считаются непатогенными [Yang H. et al. 2020; Xiang M. et al. 2020]. Соответственно безопасность штам-

мов *B. subtilis* является их серьезным преимуществом при промышленном использовании, н-р, [Pramastya H. et al. 2021; Lee J.W. et al. 2021].

Важные знания для проведения работ в области метаболической инженерии принесли полногеномные секвенирования нескольких штаммов *B. subtilis*, которые были выполнены, как технологией «Sanger sequencing», так и технологиями NGS несколькими группами авторов, н-р, [Earl A.M. et al. 2012; Franco-Sierra N.D. et al. 2020]. Общие описания этих технологий были приведены ранее в главе 5.

В частности, удалось секвенировать геномы четырех штаммов *B. subtilis*, два из которых характеризовались как типовые, а два других рассматривались как близкородственные виды (*Bacillus vallismortis* и *Bacillus mojavensis*) [Earl A.M. et al. 2012]. Оказалось, что эти геномы содержат высоко консервативные наборы белоксинтезирующих генов, но у каждого штамма имеются и специфичные участки, разбросанные по всему консервативному геномному остову. Такие специфические области сильно различаются по размеру (от 1 до 100 т.п.н.), хотя большинство из них меньше 5 т.п.о.

В качестве примера общей характеристики генома *B. subtilis* можно привести и недавние результаты полногеномного секвенирования штамма EA-CB0575. Размер этого генома был оценен величиной 4,09 Мб. В нем удалось аннотировать 4332 гена, среди которых идентифицировали ряд белоксинтезирующих генов, играющих важные роли в метаболических процессах, и потенциально имеющих значение для биоинженерии (участвующие в биосинтезах индолов, сидерофоров, липопептидов, некоторых ферментов, антибиотиков и др.) [Franco-Sierra N.D. et al. 2020].

С началом третьей декады XXI века уже было опубликовано около 100 работ по метаболической инженерии *B. subtilis*. В качестве примера отметим только одну из них [He M. et al. 2021]. Она посвящена созданию биоинженерного метода, получения фенгицина, который является важным липопептидным антибиотиком. Этот антибиотик может продуцироваться дикими штаммами *B. subtilis*, однако их продуктивность весьма низкая. Авторы предложили новый метод продукции фенгицина и для этого на основе аннотированного генома и биохимической информации построили метаболическую модель. Затем путем анализа баланса потоков и минимизации алгоритма метаболической корректировки выявили несколько потенциальных генетических мишеней, которые могут обеспечить увеличение продукции фенгицина. Далее в соответствии с созданной моделью, гены-мишени *accA* (кодиру-

ющий ацетил-КоА-карбоксилазу), *cypC* (кодирующий бета-гидроксилирующий жирную кислоту цитохром P450) и *gapA* (кодирующий глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу) были сверхэкспрессированы в родительский штамме *B. subtilis* 168. Как результат, выход фенгицина был увеличен по сравнению с выходом при использовании исходного штамма на 56,4, 46,6 и 20,5% за счет сверхэкспрессии *accA*, *cypC* и *gapA*, соответственно.

Таким образом, можно считать, что работы с использованием различных штаммов *B. subtilis* в настоящее время представляют собой активно развивающуюся область метаболической инженерии.

Ещё одну важную область метаболической инженерии составляют исследования, направленные на получение фотоавтотрофных микроорганизмов, которые можно было бы использовать для промышленного производства различных химических веществ, а также топлива. В качестве достоинств таких микроорганизмов (н-р, цианобактерий) отмечают их способности использовать солнечный свет в качестве источника энергии и $CO_2$ как субстрат для фотосинтеза различных органических соединений [Carroll A.L. et al. 2018; Srivastava A. et al. 2021; Jaiswal D. et al. 2022]. Это дает основания некоторым авторам рассматривать цианобактерии как потенциальные клеточные фабрики, для которых с помощью биоинженерии требуется создать высокоэффективные «машины» для производства требуемых продуктов.

Известно, что цианобактерии представляют собой большую разнообразную и полиморфную группу прокариот, они считаются наиболее сложно организованными и морфологически дифференцированным микроорганизмами. Эти микроорганизмы прошли сложные пути эволюции и заселили обширные водные пространства, а также территории на суше [Chen M.Y. et al. 2021; Sánchez-Baracaldo P. et al. 2022]. Секвенированные геномы цианобактерий обычно имеют характерные для бактерий размеры – от 1,8 до 9,0 млн пар оснований, при этом среди цианобактерий есть как моноплоидные, так и полплоидные [Watanabe S. 2020]. Количество таких геномных последовательностей уже превысило 650 и продолжает расти [Rynearson T.A., Palenik B. 2011; Marston M.F., Polson S.W. 2020; Chen M.Y. et al. 2021; Dhakal D. et al. 2021]. В качестве примера, можно отметить недавнюю работу Marston M.F., Polson S.W. (2020), которые сообщили, что геном *Cyanobacterium Synechococcus sp*. штамм WH 8101 состоит из 2 630 292 bp и содержит 2693 белок-кодирующих генов, 41 псевдоген, 6 генов рРНК и 43 генов тРНК.

По существующим данным геномы цианобактерий обычно кодируют несколько факторов σ, которые играют важные регуляторные роли в метаболических процессах у прокариот, контролируя стадию инициации транскрипции при функционировании геномов, что привлекает внимание к σ-факторам как потенциальным мишеням в метаболической инженерии цианобактерий, н-р, [Osanai T. et al. 2008, 2011; Srivastava A. et al. 2020, 2021].

Так, уже в первой декаде XXI века было показано, что у цианобактерий имеются две группы σ факторов, причем наибольшее внимание привлекала группа 2, которую составляют обычно более 4 факторов [Osanai T. et al. 2008]. Далее было обнаружено, что в одноклеточных цианобактериях *Synechocystis sp.* (штамм PCC 6803) сверхэкспрессия фактора σ SigE (одного из представителей группы 2) способна усиливать функционирование нескольких генов углеводного катаболизма [Osanai T. et al. 2011]. Это заключение было сделано по результатам транскриптомного анализа, а также с помощью иммуноблоттинга, выявившего повышение уровней нескольких ферментов катаболизма, таких как глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа, гликогенфосфорилаза и др. Кроме того, оказалось, что параллельно происходят и соответствующие изменения уровней метаболитов цикла трикарбоновых кислот.

К настоящему времени считается, что, заменяя первичный фактор σ альтернативными вариантами, клетки цианобактерий способны корректировать транскрипцию определенных наборов генов для того, чтобы приспособиться к изменениям в окружающей среде. С учетом этого, по мнению ряда авторов, гены σ-фактора, как мишени представляют значительный интерес для биоинженерии и могут стать основой для создания стратегией повышения устойчивости и пригодности цианобактерий в производстве ряда ценных метаболитов, таких как полигидроксибутират, сукцинат, сахароза или водород [Srivastava A. et al. 2020, 2021; Kariyazono R., Osanai T. 2022].

Вместе с тем, отмечается, что широкое коммерческое применение биопроцессов на основе цианобактерий ещё требует значительного повышения производительности, поскольку выходы и титры отдельных целевых продуктов остаются значительно ниже тех, которые необходимы, н-р, [Jaiswal D. et al. 2022].

Наряду с прокариотами метаболическая инженерия уже многие годы использует и ряд эукариотических организмов, в частности, различные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica* и др.), а также одноклеточные водоросли.

Штаммы *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) считаются одними из традиционных объектов метаболической инженерии, работы с которыми начались еще в XX веке, что нашло отражение в ряде обзоров, опубликованных в то время, н-р, [Oliver A.L. et al. 1999; Ostergaard S. et al. 2000]. Отмечалось, что высокая эффективность трансформации, в сочетании с доступностью полной последовательности генома дрожжей, облегчает генетические манипуляции с этими клетками. Уже в ранних работах было предложено несколько стратегий и общая концепция метаболической инженерии в отношении *S. cerevisiae*.

В течение первой декады XXI века работы в области метаболической инженерии с использованием штаммов *S. cerevisiae* активно продолжались и их некоторые итоги были проанализированы в нескольких десятках обзоров, опубликованных в 2009-2010 гг., н-р, [Abbott D.A. et al. 2009; Domingues L. et al. 2010]. При этом значительное внимание уделялось возможностям привлечения штаммов *S. cerevisiae* к микробной конверсии возобновляемого сырья, что оценивалось как важное условие для организации чистого и устойчивого промышленного производства топлива и химикатов, в частности, органических кислот [Abbott D.A. et al. 2009]. Хотя природные штаммы *S. cerevisiae* не производят органические кислоты в больших количествах, ряд свойств этих микроорганизмов позволили рассматривать их как перспективных кандидатов для создания платформы по формированию промышленно значимых продуцентов. В проведенных исследованиях удалось обеспечить получение организмов, способных производить из обычного продукта жизнедеятельности дрожжей – этанола пируват, и далее получать штаммы, продуцирующие лактат и малат из пирувата. Сообщалось также о конструировании с помощью нескольких подходов метаболической инженерии штаммов *S. cerevisiae*, способных потреблять лактозу и улучшить штаммы для биопроцессов превращения лактозы в этанол с целью создания непрерывных систем с высокой плотностью клеток и повышенной производительностью по этанолу [Domingues L. et al. 2010].

За вторую декаду XXI века наблюдался существенный ежегодный рост публикаций со словами «yeast metabolic engineering». По материалам БД ScienceDirect за 2011 г. появилось более 1000 таких работ, а за 2020 г. – 2950. Рост продолжается и в настоящее время – за 2021 г. в БД ScienceDirect было аннотировано почти 3600 подобных публикаций, а за 2022 г. – более 4400.

Не имея возможности даже в самых общих словах характеризовать столь большой информационный массив, отметим в качестве

примера только один обзор Baptista S.L. et al. (2021). В этом обзоре детально рассмотрены перспективы внедрения результатов метаболической инженерии штаммов *S. cerevisiae* для экономичного и устойчивого производства энергии, а также различных химикатов из возобновляемых источников углерода. К подобным соединениям были отнесены некоторые органические кислоты (молочная, янтарная, левулиновая и 3-гидроксипропионовая кислоты), сахароспирты (ксилит и сорбит), фураны и их производные (гидроксиметилфурфурол, фурфурол и фурандикарбоновая кислота), изопрены, глицерин и его производные.

На протяжении нескольких десятилетий внимание исследователей, работающих в области метаболической инженерии, привлекают микроводоросли («microalgae»). Количество публикаций со словами «microalgae metabolic engineering» в БД ScienceDirect уже почти 9 тысяч.

Микроводоросли – это одноклеточные фотосинтезирующие микроорганизмы многими авторами рассматриваются как перспективные клеточные фабрики для производства биотоплива (биоэтанола, биодизеля и биоводорода) с использованием углекислого газа и солнечного света [Alishah Aratboni H. et al. 2019; Naghshbandi M.P. et al. 2020; Siddiqui A. et al. 2020]. Считается, что микроводоросли имеют ряд преимуществ по сравнению с другими источниками производства биотоплива, поскольку они не нуждаются в пахотных землях для выращивания и, следовательно, не конкурируют с продовольственными культурами, из которых может производиться биотопливо (такими как кукуруза, сахарный тростник и другие сельскохозяйственные растения).

Кроме того, микроводоросли способны быстро накапливать биомассы с высоким содержанием масла, по крайней мере, в 15-20 раз выше, чем у наземных масличных культур. Подробнее эти вопросы рассматриваются в главе 2.

Несмотря на уникальные преимущества этих микроорганизмов, коммерциализация биотоплива из микроводорослей сдерживается низкими экономическими характеристиками. При этом считается, что метаболическая инженерия может открыть пути к решению существующих проблем, н-р, [Alishah Aratboni H. et al. 2019; Naghshbandi M.P. et al. 2020; Siddiqui A. et al. 2020].

В целом с началом третьей декады XXI века работы по использованию микроводорослей в метаболической инженерии активно продолжаются, н-р, [Kato Y., Hasunuma T. 2021; Kang N.K. et al. 2022]. Эти микроорганизмы рассматриваются и как производители биотоплива, и

как потенциальные продуценты различных химических веществ. В частности, были описаны стратегии метаболической инженерии для производства из микроводорослей длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, терпеноидов и каротиноидов [Kato Y., Hasunuma T. 2021; Kang N.K. et al. 2022].

Таким образом, из приведенных материалов следует, что развитие метаболической инженерии с использованием микроорганизмов способствует промышленному производству ряда важных биопродуктов, что в свою очередь обеспечивает развитие биоэкономики.

В качестве промежуточного итога рассмотрения материалов, приведенных в части II данной монографии, можно отметить, что достижения геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и других «омик» действительно сформировали комплексы новых знаний, которые стали научными основами современной биоэкономики.

Вместе с тем, появились разнообразные задачи по освоению этих знаний и приобретению навыков по их использованию на практике. Очевидно, что при решении подобных задач целями должны стать адекватные условия для подготовки кадров для биоэкономики. С учетом этого в следующих двух главах (часть III) будут рассмотрены некоторые особенности состояния и перспектив развития систем высшего образования в ряде зарубежных стран и в России.

# Часть III. Проблемы подготовки кадров для биоэкономики

Решение комплекса проблем, связанных с подготовкой квалифицированных кадров, приобретает ключевое значение для развития биоэкономики, н-р, [Schütte G. 2018; Masiero M. et al. 2020; Fava F. et al. 2021]. Создание армий квалифицированных специалистов представляется принципиально важным условием, как для продолжения научно-исследовательских работ в различных областях биотехнологии (а также в смежных НЖ), так и для бесперебойного функционирования производственных комплексов, относящихся к биоэкономике.

В XXI веке происходит беспрецедентно интенсивный рост новых знаний, обеспечиваемый науками о жизни (НЖ), что требует адекватного отражения в образовательных программах практически на всех уровнях, включая основное и среднее общее образование, подготовку специалистов со средним профессиональным образованием и особенно высшую школу. Подобного внимания требуют и программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки для обеспечения непрерывного образования (lifelong learning). Ряд материалов, иллюстрирующих сложившуюся в области развития НЖ ситуацию, был приведен в части II данной монографии.

Соответственно, задачи по обучению специалистов для работы в разных секторах современной биоэкономики можно рассматривать, как определенные вызовы, определяющие необходимость модернизации систем высшего образования (ВО).

С учетом этого в главе 8 предполагается рассмотреть некоторые сведения о складывающихся тенденциях в развитии систем ВО разных стран (включая РФ), о развитии и использований отдельных новых образовательных технологий, а также о модернизации образовательных программ с учетом развития технологий в области НЖ. Особое внимание будет сосредоточено на проблемах, связанных с подготовкой квалифицированных специалистов, которые должны обладать глубокими знаниями в НЖ для работы в биоэкономике. При этом отдельное место будет отведено происходящему реформированию систем ВО с учетом реализованного перехода к так называемой Болонской системе, н-р, [Maas-Garcia L., Ter Maten-Speksnijder A. 2009; Collins S., Hewer I. 2014], а также в странах, не использующих Болонскую систему.

В нашей стране многие годы наряду с традиционным вузовским образованием как некоторая специальная надстройка существовала

(и фактически продолжает существовать) особая двухуровневая система подготовки кадров высшей квалификации, которая предусматривает присуждение ученых степеней кандидата наук и доктора наук. Прямые аналоги этой системы в других странах, принявших Болонскую декларацию, отсутствуют. Постепенно в Болонской системе стал выделяться особый третий образовательный уровень, в оригинале называемый «doctorate» [Hensen P. 2010; Kuks J.B. 2010; Hasgall A. et al. 2019]. Прямой перевод этого названия для третьего этапа Болонской образовательной системы дал бы слово «докторантура», но в нашей стране этот термин традиционно занят, им обозначают особый (наивысший) этап в системе подготовки ученых, желающих выполнить диссертационную работу на соискание наивысшей ученой степени – доктора наук, строгого эквивалента которой нет в западных странах.

С учетом важности подготовки кадров высшей квалификации в заключительной главе (глава 9) данной книги будут представлены материалы о проходивших попытках перестроить отечественную систему подготовки кадров высшей квалификации и существующих трудностях. При этом основное внимание будет обращено на обучение в аспирантуре.

## Глава 8. Развитие систем высшего образования в XXI веке с учетом достижений наук о жизни

Подготовка квалифицированных специалистов с глубокими знаниями по биотехнологии, которые необходимы для успешной работы в биоэкономике, очевидно, требует существенной модернизации системы ВО, поскольку к настоящему времени произошел качественный скачок в характере и объеме накопленных материалов по данной проблематике.

Во многом это связано с появлением так называемых «больших данных» о геномах, генах, а также о продуктах их экспрессии у самых разных живых организмов (микробов, растений, животных), в частности [Falony G. et al. 2015; Kim K.D. et al. 2020; Kobus R. 2020]. На основе «больших данных» с помощью биоинформационных технологий сформированы и уже несколько десятилетий развиваются всеохватывающие базы знаний, использование которых становится практически необходимым для квалифицированных специалистов по широкому спектру дисциплин.

Соответственно, существенные изменения стали происходить с образовательными программами, и прямым следствием этого явились разработки технологий активного обучения, цифровизации и исполь-

зования искусственного интеллекта в высшей школе [Rodríguez M. et al. 2018; Subhash S., Cudney E.A. 2018; Noroozi O. et al. 2020]. Общие тенденции и некоторые проблемы, существующие в ВО, нацеленном на подготовку квалифицированных специалистов для биоэкономики, будут рассмотрены в разделе 8.1.

В XXI веке получение ВО осуществляется во многих европейских странах, а также в отдельных странах Азии, в соответствии с Болонской системой, н-р, [Hirvonen J. et al. 2019; Lachmann D. et al. 2020; Morozov P.V., Skugarevsky O.A. 2020]. Эта система в настоящее время реализуется в виде взаимосвязанных образовательных программ на трех основных этапах или уровнях обучения, называемых бакалавриатом, магистратурой и аспирантурой (в оригинале «bachelor – master – doctorate»). При этом у студентов имеются возможности на любом из этапов завершить образование с получением образовательной степени бакалавра, магистра, доктора философии и соответствующего диплома. Однако в ряде крупных стран (Китай, Индия, Бразилия и др.) достаточно эффективно используются иные, собственные системы ВО. В разделе 8.2 будут приведены материалы, характеризующие опыт использования Болонской системы ВО в западных странах, а также некоторые сведения о ВО в странах, не использующих Болонскую систему.

В заключительном разделе 8.3 планируется привести и проанализировать некоторые результаты реформирования системы ВО в РФ на основе Болонских принципов, а также перспектив происходящих в настоящее трансформаций системы ВО ввиду разочарования России в применении Болонской системы образования.

### 8.1. Общие тенденции и проблемы в развитии систем высшего образования, ориентированного на науки о жизни

Одним из важных событий и подходов к формированию потока «больших данных», по всей видимости, стало создание в конце XX века Национального центра биотехнологической информации США (National Centre for Biotechnology Information, NCBI). NCBI был сформирован по специальному законодательному акту в 1988 году для развития информационных систем в области молекулярной биологии и поддержки биомедицинских исследовательских обществ, н-р, по [Sayers E.W. et al. 2021]. NCBI является подразделением Национальной библиотеки медицины (NLM) и располагается в комплексе Национальных институтов здоровья США (NIH) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov). Собранные в этой библиотеке данные широко используются исследо-

вателями во всем мире. Распространение использования ресурсов NCBI можно проиллюстрировать на примере географии запросов к NCBI по странам мира (Рис. 8.1.).

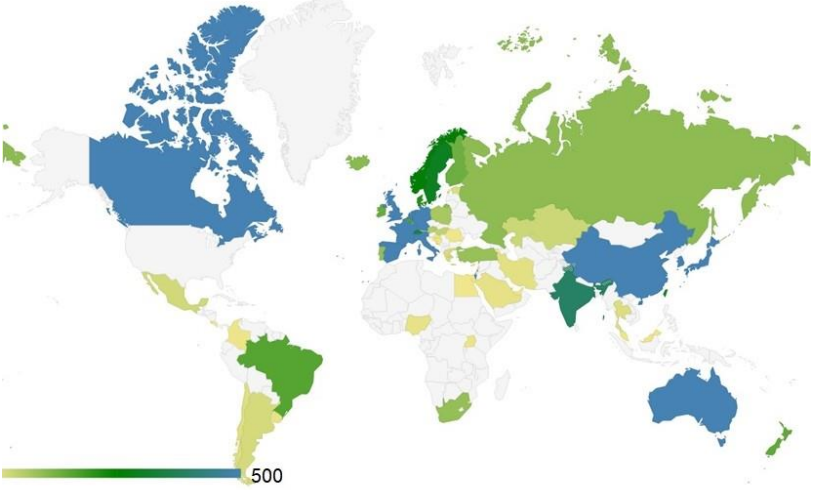



Рис. 8.1. Запросы на доступ к данным NCBI по странам мира, 2023 [NCBI. Summary Statistics of dbGaP Data]

Центральную роль в NCBI уже более трех десятилетий играет ключевой информационный ресурс, называемый GenBank. Этот ресурс с самого начала формировался в тесном взаимодействии с Европейской базой данных нуклеотидных последовательностей (EMBL Nucleotide Sequence Database) и банком данных ДНК Японии (DDBJ) для обеспечения соответствующей биоинформацией геномные проекты, которые разворачивались в последней декаде XX века, н-р, [Tuli M.A. et al. 1996]. В настоящее время GenBank представляет собой гигантскую по объему, общедоступную базу данных, которая уже содержит 19,6 трлн пар оснований из более 2,9 млрд нуклеотидных последовательностей для 504 000 официально описанных видов [Sayers E.W. et al. 2023]. При этом сохраняется тенденция к ее дальнейшему росту.

Параллельно, результаты секвенирования геномов различных организмов собираются в постоянно расширяющуюся БД Genome NCBI, в которой уже имеются сведения о примерно 200 тыс. геномах прокариот, по [Li W. et al. 2021]. Совершенно фантастическая, но теперь уже вполне реальная ситуация сложилась с изучением генома человека. Сообщается, что для популяционных исследований и решения некоторых медицинских задач создаются информационные мас-

сивы из тысяч (до ста тысяч) полноразмерных персональных геномных последовательностей человека, н-р, [McGonigle I., Schuster S.C. 2019; Giunta S. 2021]. Естественно, что такой размах работ по секвенированию геномов стал возможен благодаря появлению новых высокоэффективных технологий, получивших название «next-generation sequencing», а также соответствующих методов биоинформатики (см. главы 5-7).

Помимо упомянутых выше в NCBI насчитывается около шести десятков важных баз данных и еще больше прочих информационных ресурсов, каждый из которых представляет значительный интерес для образовательных целей [Sayers E.W. et al. 2021] и содержит гигантские объемы информации. Сведения о некоторых подобных базах данных в качестве примера суммированы на Рис. 8.2.

| Название базы данных (англ. аббревиатура) | Общее содержание | Основные характеристики |
|---|---|---|
| Генбанк (GenBank) | содержит аннотации всех общедоступных генетических последовательностей, имеющихся в национальных институтах здоровья США | более 1731 млрд нуклеотидов в 241,8 млн последовательностей |
| Геномы (Genome) | содержит систематизированную информацию о геномах, включая нуклеотидные последовательности, генетические карты и выполняемые сборки | сведения о геномах более тысячи организмов |
| База данных геномных структурных вариаций (Database of Genomic Structural Variation, dbVar) | содержит сведения о больших структурных вариантах, охватывающих более 50 п.н. (вставки, делеции, дупликации, инверсии, мобильные элементы и др.) | более 6 млн. вариантов из более чем 185 представленных исследований человека, включая данные проекта 1000 геномов |
| База данных консервативных доменов (Conserved Domain Database, CDD) | содержит аннотации о доменах и других функциональных единиц в белках | более 64 тыс. моделей, в том числе с трехмерными структурами, чтобы дать представление о взаимосвязях последовательности/структуры/функции |
| Онлайн данные о менделевской наследственности человека (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) | содержит аннотации о моногенно наследуемых заболевания и состояниях человека с указаниями и характеристиками соответствующих генов | более 16 тыс. аннотаций |
| Таксономия (Taxonomy) | содержит названия и сведения о филогенетических линиях; новые таксоны добавляются по мере депонирования данных о них | материалы о более 160 тыс. организмах, которые охарактеризованы на молекулярном уровне |

Рис. 8.2. Перечень некоторых общедоступных баз данных NCBI [NCBI; Sayers E.W. et al. 2021]

Не имея возможности их даже кратко охарактеризовать, остановимся только на одном из них. Это уже неоднократно отмечавшаяся БД PubMed.

Формирование и последующие регулярные модернизации БД PubMed начались ещё в конце XX века, н-р, по [Barankin B., Guenther L. 2002] и активно продолжались в течение первых двух декад XXI века, по [Sayers E.W. et al. 2021]. Так, с 2012 года PubMed обеспечил

пользователям возможность искать автора публикации, а не только по его имени, но и с помощью автоматического алгоритма устранения неоднозначности имени автора, затем в 2019 году этот алгоритм был улучшен благодаря обновленной версии PubMed. В частности, была обеспечена усиленная поддержка доступа к контенту PubMed на различных популярных устройствах с небольшим экраном, таких как мобильные устройства, телефоны и планшеты. Результаты поиска стало возможным сортировать, используя порядок «Лучшее совпадение» с помощью специального алгоритма машинного обучения. Это позволило пользователям быстро находить релевантные цитаты.

В конце второй декады XXI века в БД PubMed уже насчитывалось 31 471 600 ссылок на научные и медицинские публикации, часть которых позволяла прочитать соответствующую статью целиком, а часть – давала возможность познакомиться только с аннотацией (abstracts) статьи [Sayers E.W. et al. 2021].

Таким образом, NCBI очевидно является особым источником «больших данных», которые должны учитываться и студентами, и преподавателями высшей школы. Этот тезис обусловлен включением в указанный информационный ресурс (NCBI) не только библиотеки профильных литературных источников, но и различных инструментов (в том числе программных), различных инструкций и биологических баз данных, содержащих обширные сведения, которые постоянно актуализируются и дополняются, что можно проиллюстрировать на примере базы данных генотипов и фенотипов («Database of Genotypes and Phenotypes») (Рис. 8.3.).

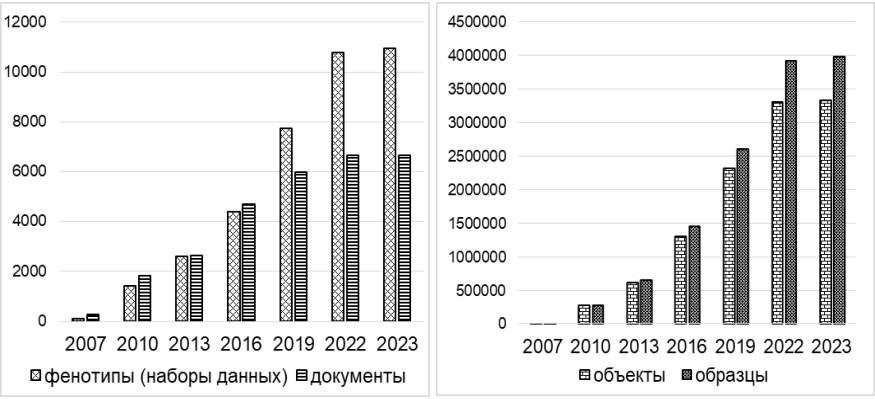



Рис. 8.3. Динамика объема данных, содержащихся в базе данных генотипов и фенотипов, 2007-2023, ед. (март 2023) [Database of Genotypes and Phenotypes. NCBI]

Ярким примером информационного массива, содержащего «большие данные» можно считать «Объединенный международный информационный ресурс», содержащий знания о свойствах множества белков (The Universal Protein Resource, UniProt) [The UniProt Consortium 2021]. Общие характеристики и некоторые особенности UniProt были приведены в главе 6, в частности, сведения о двух основных составляющих UniProt – SWISS-PROT и TrEMBL, н-р, по, [Шишкин С.С. 2021].

К настоящему времени UniProt содержит высококачественный и свободно доступный набор белковых последовательностей, которые сопровождаются развернутыми аннотациями об их структурных и функциональных свойствах. Количество таких последовательностей в БД UniProt приблизилось к 190 миллионам, по [The UniProt Consortium 2021]. Иными словами, БД UniProt – действительно источник «больших данных» о белках самых разных организмов, которые, в частности, находят применение в биотехнологиях и биоэкономике.

Представляется целесообразным кратко отметить еще один значимый информационный ресурс, получившего название «InterPro» (Integration Resource of Protein Families). БД InterPro поддерживаемый в Великобритании около 20 лет, включает сведения, как минимум, о 11 классификациях белковых семейств, составленных с учетом а последовательностей и сопоставлений с материалами о первичных структурах белков, которые имеются в UniProt.

Каждая аннотация в InterPro представляет собой одно или несколько описаний из определенных баз данных, содержащих сведения о наборе идентифицированных доменов, и информацию в виде списка предварительно скомпилированных совпадений с последовательностями из SWISS-PROT и TrEMBL.

В настоящее время для пользователей Интернет доступна 90-ая версия InterPro (http://www.ebi.ac.uk/interpro/), в которой представлены сведения в виде 40 597 записей, оформленных на основе 53 784 источников, по [Paysan-Lafosse T. et al. 2022]. Отмечается, что эти материалы базируются, в частности, на почти 227 миллионах аминокислотных последовательностях в недавно расширившейся базе данных UniProt. Обсуждаются также преимущества и проблемы, связанные с использованием искусственного интеллекта для предсказания структуры белка (см. ниже). Знания, собранные в БД InterPro, очевидно представляют значительный интерес для студентов, готовящихся к работе по различным дисциплинам, связанным с НЖ, включая биотехнологию.

В целом приведенные сведения и многие другие подобные материалы дают основания считать, что одной из актуальных проблем, которые требуется решать в ходе подготовки кадров для биоэкономики, является необходимость знакомить обучающихся с открывающимися возможностями работы с новыми сведениями о молекулярных структурах, имеющихся у разнообразных живых организмов, и о процессах, обеспечивающих жизнедеятельность ввиду беспрецедентного роста их объема.

Уже более десяти лет назад в отдельных образовательных организациях западных стран развернулись работы по включению материалов по геномике и другим постгеномным дисциплинам в программы ВО, что привело к формированию специальных структурных подразделений [Vizirianakis I.S. 2002; Fields S. et al. 2006; Slade I. et al. 2016]. Во второй декаде XXI века подобная деятельность продолжилась и, н-р, недавно в Миланском университете Италии начала действовать магистерская программа «Biomedical Omics», включающая материалы геномики и эпигеномики, протеомики, метаболомики и др. [Alcalay M. et al. 2021].

Фактически можно констатировать, что в XXI веке обучение студентов многих вузов осуществляется в условиях перманентно расширяющегося насыщения образовательных программ с ориентацией на необходимость приобретения новых компетенций. Прямым следствием этого становятся усложнения учебных заданий, что в свою очередь ведет к перегрузкам обучающихся. Обучение в подобных условиях может вести к существенному снижению способности студентов осваивать учебный материал и увеличению числа лиц с академической задолженностью. Более того, было отмечено, что часто возникающие, как следствие, депрессии оказывают существенное влияние на психическое здоровье обучающихся. При этом непропорционально сильно депрессии обнаруживались у лиц, которые затруднялись с освоением учебного материала и были недостаточно мотивированы к научной деятельности [Cooper K.M. et al. 2020].

Таким образом, психоэмоциональное состояние обучающихся даже с высокими уровнями мотивации, а также у преподавателей, стало подвергаться тяжелым испытаниям, сталкиваясь с постоянно увеличивающимися нагрузками в условиях частого реформирования систем ВО. Эта проблематика находит отражение в публикациях отечественных (н-р, [Кудинов С.И. с соавт. 2016; Белоусова С.С. 2021]) и зарубежных авторов (н-р, [Bullock G. et al. 2017]). Во многих работах стало отмечаться, что у студентов вузов и иных людей, вовлеченных в

образовательную деятельность, нередко регистрируются нарушения мотивационного профиля личности, которые могут приводить к возникновению, так называемого синдрома выгорания («burnout syndrome») [Ovchinnikov Y.V. et al. 2015; Bullock G. et al. 2017; Белоусова С.С. 2021].

Синдром выгорания уже несколько десятилетий активно изучается с разных позиций. Показано, что он распространен во многих странах и часто связан с другими психопатологическими проблемами, такими как поведенческие расстройства, депрессия, тревога, бессонница и дефицит памяти [Maslach C., Leiter M.P. 2016; Белоусова С.С. 2021]. Обычно у лиц синдромом выгорания происходит снижение трудоспособности, и могут возникать сердечно-сосудистые заболевания.

Проведенные исследования дали основания считать, что причинами развития синдрома выгорания могут быть эмоциональное, когнитивное и даже физическое истощение, н-р, [Maslach C., Leiter M.P. 2016; Белоусова С.С. 2021], а также нередко неспособность к усвоению нарастающих массивов информации. В Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения синдром выгорания включен в главу о факторах, влияющих на состояние здоровья, и характеризуется как явление, возникающее в результате хронического стресса на рабочем месте, для профилактики которого можно применять имеющиеся у психологии стратегии и подходы для предупреждения стрессов, н-р, [Stankovic M. et al 2022]. Так, недавно было предложено формировать психологическую иммунную компетентность в виде многомерной сети, которая способна обеспечивать успешную адаптацию индивидов в борьбе со стрессами [Stankovic M. et al 2022].

Если причинами неудач в подготовке квалифицированных специалистов могут быть синдром выгорания, а также экономические и другие трудности у студентов, то успешность обучения в значительной степени зависит от мотивации и формирования благоприятного учебного климата, а также от использования новых эффективных образовательных технологий. При этом предполагается, что используемые образовательные технологии не приводят к упрощению, а позволяют преподать обширные объемы научно-практической информации наиболее эффективным образом и укрепить мотивацию обучающихся.

Изучение особенностей мотивации студентов и работы над созданием мотивационных ориентиров для формирования стремлений к академической или к практической деятельности считаются перспек-

тивными сферами исследований, н-р, [Wu H. et al. 2020; Fava F. et al. 2021].

Для достижения этих целей разрабатываются и применяются педагогические подходы, предусматривающие так называемое «активное обучение» с использованием и разнообразных инструментов визуализации. Например, подход, называемый «проблемно-ориентированное обучение» («problem-based learning, PBL»), использует специальные технологии, направленные на привлечение обучаемых к активному применению уже имеющихся собственных знаний и навыков в новых ситуациях, н-р, [García-Ponce Á.L. et al. 2021; Ghani A.S.A. et al. 2021]. Как следствие, сложные проблемы реального мира на основе PBL рассматриваются в качестве средств, способствующих усвоению обучающимися новых концепций и принципов, в отличие от традиционного, во многом пассивного, заучивания новых знаний.

В современных образовательных процессах, непосредственно связанных с использованием «больших данных», все большие роли начинают играть технологии, так называемой цифровизации, н-р, [Титова Е.С. с соавт. 2020; Черепанов В.Д. с соавт. 2022]. Некоторые авторы считают даже, что цифровизация образования может стать существенным фактором предупреждения синдрома выгорания [Черепанов В.Д. с соавт. 2022]. Более того, накапливаются материалы, свидетельствующие от том, что специалисты, владеющие технологиями цифровизации, способны вносить значимый вклад в развитие биоэкономики, включая химическую и биотехнологическую отрасли [Vorlet O. et al. 2021; Arend D. et al. 2022; Kuo E.Y. et al. 2022].

Цифровизация в образовании позволяет преобразовать традиционный учебный процесс из общепринятого по форме (лекции, семинары, практические работы – так называемые «technology in classrooms») в глобальную сеть с переводом учебно-методических материалов в цифровой формат, н-р, [Subhash S., Cudney E.A. 2018; Титова Е.С. с соавт. 2020; Черепанов В.Д. с соавт. 2022]. При этом в новой образовательной парадигме предусматривается обеспечение развития цифровой грамотности как обучающихся, так и преподавателей, приобретение преподавателями способности делать электронные учебные материалы с применением интерактивных технологий и даже искусственного интеллекта, а также проводить процесс обучения в онлайн-режиме и ряд других новых умений, не свойственных классическому образованию. Как следствие, организация обучения предусматривает использование мобильных и облачных технологии, а также специальных интеллектуальных систем.

Среди подобных интеллектуальных систем существуют созданные на основе различных игр многочисленные онлайн-ресурсы, которые разрабатывались для стимулирования интереса учащихся к обучению [Subhash S., Cudney E.A. 2018; Xu H. et al. 2022; Асташова Н.А. с соавт. 2023]. Данное направление в модернизации ВО обычно называют геймификацией (от анг. «game» – игра), что характеризуется как образовательная система, использующая компоненты компьютерных игр в неигровых ситуациях [Золкина А.В. с соавт. 2020].

При организации онлайн-обучения с использованием принципов геймификации предполагается создание позитивной интерактивной атмосферы для снижения беспокойства и психологического напряжения, вызванного конкурентным давлением. Обучающимся предоставляются возможности учиться в комфортных условиях и получать ожидаемые эффекты от обучения. Создаваемые с этими целями платформы учебных программ могут включать и модули онлайн-обучения многотипного игрового взаимодействия.

Помимо использования геймификации и традиционных техник (лекции, семинары, практические занятия и пр.) образовательная среда формируемой биоэкономики наполняется техниками и методическими инструментами, ориентированными на междисциплинарный подход, необходимость реализации которого явно выражена при подготовке кадров для биоэкономики [Paris B. et al. 2023]. Так, формируются виртуальные учебные пособия, увеличивается количество доступных в очных и дистанционных форматах стажировок, панельных дискуссий, привлекается к использованию в образовательном процессе взаимное («peer-to-peer, P2P») и совместное обучение и пр. Однако очевидно, что многопрофильность биоэкономики требует создания более широкого круга образовательных программ, ориентированных на решение отдельных практических задач.

Для организации определенной иерархии в учебной деятельности следует учитывать данные о поведении обучающихся и других их особенностях, выявляемых при реализации учебной программы на выбранной платформе. Ожидается, что таким способом будет достигаться осуществление обучения с высокой самоэффективностью и хорошей устойчивостью, что позволит преодолевать сложность программы, расширить объем знаний за счет включения инновационных элементов, н-р, [Subhash S., Cudney E.A. 2018; Xu H. et al. 2022; Асташова Н.А. с соавт. 2023].

Представляется важным подчеркнуть, что в нашей стране уделяется значительное внимание процессу цифровизации высшего об-

разования, н-р, [Титова Е.С. с соавт. 2020; Черепанов В.Д. с соавт. 2022]. Необходимость оперативно обеспечить разные виды деятельности технологиями цифровизации предусмотрена в Указе Президента России «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204].

Одним из принципиальных аспектов, связанных с цифровизацией, стало появление и активное использование в разных сферах деятельности, включая образование, так называемого искусственного (машинного) интеллекта (ИИ). ИИ описывается как способность компьютера или управляемого компьютером робота функционировать подобно нейронам головного мозга, формируя аналоги сетей из нейронов, в которых определенные сигналы передаются от нейрона к нейрону, что в итоге позволяет получить обобщающий сгенерированный результат.

Считается, что формирование и использование систем на основе ИИ является характерной особенностью стадии Industry 4.0 в развитии современной экономики [Groumpos P.P. 2021; Аренс Ю.А. с соавт. 2021; Maddikunta P.K.R. et al. 2022; Chourasia S. et al. 2022]. Подробно описание стадии Industry 4.0 приведено в главе 1, а ключевые функции ИИ суммированы на Рис. 8.4.

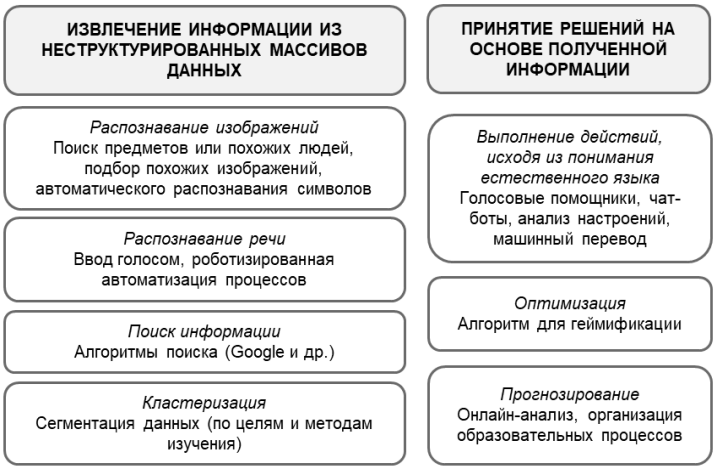



Рис. 8.4. Схема общих функций искусственного интеллекта, по [Корпоративный университет Сбербанка]

Характеризуя перспективы развития ИИ, представляется важным обращать внимание на использование существующих родственных технологий и процессов, включающих, машинное обучение, тех-

нологии виртуального обучения и многочисленные экспертные системы. Особенно важно отметить, что ИИ уже способен улавливать сложность анализируемого материала и это дает возможности интеграции данных, а также позволяет создавать многовекторные модели причинно-следственных связей в сложных системах, н-р, [Lim W.M. 2023].

Применение ИИ способно улучшить взаимодействия между людьми с разными ценностями, знаниями, склонностями. В результате ИИ становится эффективным каналом, оказывающим широкое влияние на взаимоотношения студентов и преподавателей, а также различных профессиональных групп. Примеры направлений возможного использования ИИ в образовании даны на Рис. 8.5.

Цифровая трансформация образовательных процессов способна оказывать влияние и на само пространство знаний, которое становится междисциплинарным, многоуровневым и многомасштабным. Связи и взаимодействия в сложных системах меняются, а регистрация текущих связей требует интеграции данных миллионов измерительных каналов. Накопление и постоянный рост «больших данных» создало ранее недостижимые возможности для использования ИИ и машинного обучения, поэтому крайне важно курировать и проверять первичные данные с особой тщательностью.

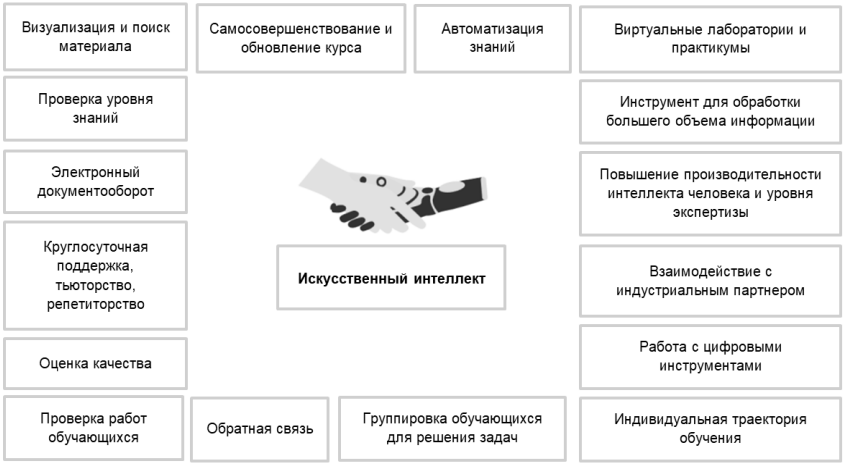



Рис. 8.5. Возможности использования искусственного интеллекта в образовательных целях

В целом, из рассмотренных материалов следует, что в XXI веке системы ВО модернизируются по нескольким основным направлениям:

а) пересматривается содержание и объемы образовательных программ (н-р, [Fields S. et al. 2006; Slade I. et al. 2016; Alcalay M. et al. 2021]);

б) внедряется электронное, смешанное, мобильное обучение (цифровизация);

в) привлекается искусственный интеллект;

г) расширяются возможности для вовлечения будущих специалистов в практическую деятельность во время учебы.

Таким образом, анализ общих тенденции в развитии систем ВО дает основания считать, что ведущиеся инновационные исследования по приобретению студентами навыков исследовательской и практической работы, в частности с «большими данными», позволят осуществлять эффективную передачу академических знаний и ноу-хау в промышленную практику.

## 8.2. Подходы к организации систем высшего образования в мире (опыт использования Болонской и альтернативных систем)

В конце XX века считающийся одним из старейших в мире Болонский университет в преддверии своего 900-летия выступил с инициативой подписания особой университетской Хартии, которая могла бы помочь унификации содержания образования и документов, подтверждающих его, а также способствовала бы мобильности научных и преподавательских кадров. Эта инициатива получила широкую поддержку в европейских странах, а через несколько лет она привела к подписанию специальной Болонской декларации, которая оказала существенное влияние на развитие систем ВО [The Bologna Declaration of 19 June 1999; Maas-Garcia L., Ter Maten-Speksnijder A. 2009; Collins S., Hewer I. 2014]. В настоящее время многие общие положения Болонской декларации поддержаны в некоторых странах Азии (см. ниже).

Сначала в базовом соглашении были последовательно сформулированы следующие шесть основополагающих целей, которых планировалось достигнуть в первой декаде XXI века (прямой перевод по [The Bologna Declaration of 19 June 1999]):

1. Принятие системы легко читаемых и сопоставимых степеней, в том числе путем внедрения приложения к диплому, с целью содействия трудоустройству европейских граждан и международной конкурентоспособности европейской системы высшего образования.

2. Принятие системы, использующей два основных циклах: бакалавриат и магистратура. Для доступа ко второму циклу требуется

успешное завершение обучения первого цикла продолжительностью не менее трех лет. Степень, присуждаемая после первого цикла, также должна соответствовать европейскому рынку труда в качестве соответствующего уровня квалификации. Второй цикл должен привести к получению степени магистра и/или доктора, как во многих европейских странах.

3. Создание системы кредитов, такой как в системе ECTS («European Credit Transfer System»), как надлежащего средства содействия самой широкой студенческой мобильности. Кредиты также могут быть получены в контексте не только высшего образования, но и непрерывного образования («lifelong learning»), при условии, что они признаются соответствующими принимающими университетами.

4. Содействие мобильности путем преодоления препятствий для эффективного осуществления свободного передвижения с особым вниманием:

– для студентов – доступ к возможностям обучения и профессиональной подготовки и сопутствующим услугам;

– для преподавателей, исследователей и административного персонала – признание и повышение ценности периодов, проведенных в европейском контексте в области исследований, преподавания и обучения, без ущерба для их законных прав.

5. Содействие европейскому сотрудничеству в области обеспечения качества с целью разработки сопоставимых критериев и методологий.

6. Продвижение необходимых европейских направлений в высшем образовании, особенно в отношении разработки учебных программ, межвузовского сотрудничества, схем мобильности и интегрированных программ обучения, подготовки и исследований.

Знакомство с заявленными целями и другими разделами данного документа, который был подписан министрами образования большинства стран Европы, оставляет впечатление о нем, как в основном о политической декларации [The Bologna Declaration of 19 June 1999]. Большинство из представленных целей сформулированы весьма расплывчато (н-р, «содействия трудоустройству европейских граждан и международной конкурентоспособности европейской системы высшего образования»), в связи с чем, возникает серия вопросов о том, каким образом можно представить себе достижение декларированных целей в первой декаде XXI века.

Заметное место в Болонской декларации отведено целям, связанным с обеспечением мобильности для студентов и преподавателей

(«путем преодоления препятствий для эффективного осуществления свободного передвижения»). При этом отсутствует строгое определение самого понятия «мобильность», как и критерии его оценки. Соответственно, непонятно как можно оценить была ли достигнута желаемая «мобильность» студентов и преподавателей в той или иной стране, принявшей Болонскую декларацию.

Более того, в цели № 2 отмечается, что следует принять «системы… …основанные на двух основных циклах: бакалавриате и магистратуре». Однако из принятой декларации остается неясным, должна ли достигаться данная цель на государственном уровне или каким-то другим способом.

Также несколько неопределенными выглядят и ещё две цели (№ 5 и 6), непосредственно ориентированные на повышение качества ВО. В частности, в тексте самой Болонской декларации 1999 года не указывалось какие учебные программы, а также программы межвузовского сотрудничества следует разрабатывать, кто должен этим заниматься, в какие сроки, как сделанные разработки будут приниматься к использованию и т.д. Однако в данном документе была поставлена задача формирования Европейского пространства высшего образования («European area of higher education») [The Bologna Declaration of 19 June 1999].

В первой декаде XXI века число стран, принявших Болонскую декларацию, увеличилось с 29 до 47. Среди них оказалась Россия и несколько стран Азии (Азербайджан, Армения, Грузия, Казахстан), н-р, по [EHEA 2010; Lahtinen P. et al. 2014]. При этом изначально предлагаемая образовательная система расширилась с двухэтапной (бакалавриат и магистратура) до трехэтапной «Bachelor-Master-Doctorate», н-р, [Sanz M. et al. 2006; Zabalegui A., Cabrera E. 2009]. В последующем (вторая декада XXI века) особое внимание стал привлекать третий этап («аспирантура / doctorate»), сведения о котором будут рассматриваться в главе 9.

При многих аспектах реализации Болонского соглашения в первой декаде XXI века центральное место отводилось созданию образовательных структур бакалавриата и магистратуры, каждая из которых определялась с помощью системы особых, так называемых кредитов ECTS («European Credit Transfer System»), н-р, [Maas-Garcia L., Ter Maten-Speksnijder A. 2009]. Так, для получения степени бакалавра требовалось «погасить» за 3-4 года 180-240 кредитов (в РФ получить зачетные единицы), а для степени магистра – 90-120 кредитов. Таким способом предполагалось достигнуть «гармонизации» образователь-

ных программ и повысить «студенческую мобильность», благодаря созданию «прозрачной» структуры образовательных степеней. Важно подчеркнуть, что в качестве критерия определения одного кредита было выбрано количество учебных часов, отработанных студентом.

Соответственно, использование подходов, изложенных в Болонской декларации для «гармонизации» ВО с созданием сопоставимых критериев образовательных степеней у стран-участников, сопровождалось многими трудностями и во многом определялось политической модой времени как в первой декаде XXI века, так и в последующем [Jaspers M.W., Hasman A. 2007; Hasgall A. et al. 2019; López-Duarte C. et al. 2021].

С учетом того, что одна из целей Болонской декларации определялась как содействие мобильности студентов (№ 4), на протяжении многих лет изучался данный вопрос, н-р, [Goodman B. et al. 2008; Keogh J., Russel-Roberts E. 2009; López-Duarte C. et al. 2021]. Отмечалось, что студенческая мобильность поддерживалась специальными программами, в частности ERASMUS, и успех этих программ оценивался по качеству и количеству студенческой мобильности в Европейском Союзе. Обычно в поводившихся исследованиях применялись различные виды опроса, анкетирования и контент-анализа. В качестве итогового результата можно отметить заключение, приведенное в одной из недавних работ – «Международная мобильность студентов высших учебных заведений… …становится актуальной проблемой в широком спектре научных направлений» [López-Duarte C. et al. 2021]. Иными словами, можно думать, что достижение цели, связанной с повышением мобильности студентов, остается, как минимум, сомнительным.

Интересно, что ряд зарубежных публикаций первой декады XXI века был посвящен целенаправленному обсуждению начавшегося реформирования медицинского ВО, н-р, [Christensen L. 2004; Patrício M. et al. 2008; Lobato R.D. et al. 2010]. В них содержались различные оценки перспектив повышения качества медицинского ВО в результате перехода от традиционной системы к двухуровневой (бакалавриат и магистратура). Подчеркивалось, что медицинскому образованию в тот период в целом не уделялось должного внимания, и осведомленность о развитии медицинских вузов была ограниченной, несмотря выявление определенных проблем, с которыми уже сталкивается медицинское ВО и которые могут нарастать в ближайшем будущем. Так, Patrício M. et al. (2008), чтобы определить состояние реализации Болонской двухуровневой системы в медицинском ВО провели опрос во

всех странах, присоединившихся к Болонскому процессу, относительно принятых законодательных решениях. Полученные ими результаты показали, что после подписания декларации практически на этапе, объявленном завершающим, только семь стран решили принять эту систему для медицинского ВО, девятнадцать от неё отказались, а остальные страны (количество стран-участников к указанному времени превысило сорок) не приняли решения или оставили решение за своими медицинскими школами.

При этом в образовательном процессе определенное внимание было обращено на приобретение студентами навыков межпрофессионального командного подхода [Michaud P.A. et al. 2011]. С этой целью группы студентов-медиков, а также акушерки, физиотерапевты и техники в области медицинской радиологии стали знакомить с принципами командной работы и межпрофессионального взаимодействия под руководством обученных наставников. На нескольких факультетах началось преподавание медицинской этики, а также были созданы условия (лекции, семинары и др.) для информирования студентов о важности социальных и медицинских гуманитарных наук [Michaud P.A. 2012]. Иными словами, главными следствиями перехода на двухэтапную систему медицинского ВО, н-р, в Швейцарии стали радикальные реформы в образовательных программах и технологиях.

Тем не менее, Michaud P.A. (2012) сделал общее заключение о том, что остались и некоторые проблемы, с которыми сталкиваются все медицинские факультеты и для которых необходимо найти адекватные ответы. В частности, принципиально важно в существующих условиях найти справедливый и приемлемый баланс между двумя потребностями обучающихся: потребностью в приобретении способностей, перечисленных в новых документах и необходимостью уметь использовать полученные научные знания в конкретных дисциплинах для того, чтобы начать медицинскую практику в больницах.

В 2010 г. и вначале второй декады XXI века появилось несколько сообщений о том, что одна из задач Болонского соглашения – формирование Европейского пространства высшего образования выполнена, а сам Болонский процесс продлен до 2020 г., н-р, [EHEA 2010; Lahtinen P. et al. 2014; Collins S., Hewer I. 2014]. При этом значительное внимание по-прежнему уделялось различным направлениям медицинского ВО.

В частности, был проведен анализ результатов организации сестринского ВО в разных странах, принявших Болонскую декларацию, на основе систематического обзора материалов по этой тематике

[Lahtinen P. et al. 2014]. Сведения были собраны из разных источников, включая научно-исследовательские статьи и интернет-базы данных. Собранные материалы были количественно охарактеризованы и сопоставлены, а результаты представлены в виде соответствующих частот и процентов. Авторы сделали заключение, что между странами-участниками остаются довольно значительные различия и необходимы определенные усилия для согласования национальных практик и обеспечения мобильности студентов, обучающихся сестринскому делу.

К похожему заключению пришли также Collins S., Hewer I. (2014), которые изучали влияние Болонского процесса на высшее сестринское образование в Европе. По их мнению, сложившаяся ситуация указывает на необходимость дальнейшей работы для модернизации ВО по сестринскому делу. Авторы отметили также, что требуемые изменения представляются достаточно сложными, особенно когда речь идет о трансграничном образовании, требующем государственного регулирования.

В середине второй декады XXI века появилась еще одна интересная статья, посвященная изучению эффективности внедрения Болонского процесса на медицинском факультете Сараевского университета [Masic I., Begic E. 2015]. Анкетированием было охвачено 365 студентов, из которых 177 человек обучались по традиционной системе, а 188 – по системе, модернизированной в соответствии с Болонской декларацией. В результате были выявлены существенные расхождения во мнениях студентов относительно качества образовательного процесса и управления трудом, а также информатизации учебного процесса, мнений об объективности преподавателей в оценке экзаменов.

В 2015 г. в Ереване прошел очередной Болонский стратегический форум в рамках Конференции министров образования Европейского пространства высшего образования [Коммюнике конференции Министров образования стран Болонского процесса 2015; Pintarič Z.N., Kravanja Z. 2016; Ростовская Т.К., Скоробогатова В.И. 2018].

Участники конференции в Ереване отметили, что хотя достигнут прогресс в предоставлении студентам и выпускникам возможности перемещения в Европейском пространстве высшего образования с признанием их квалификаций и периодов обучения, а созданные учебные программы обеспечивают выпускников необходимыми знаниями, умениями и навыками, внедрение реформ идёт неравномерно, а инструменты иногда используются «неправильно, бюрократически и

поверхностно». Более того, было констатировано, что Европейское пространство высшего образования сталкивается с различными серьезными вызовами. Тем не менее, в принятом Коммюнике выражалось намерение к 2020 году развивать Европейское пространство высшего образования, чтобы обеспечить автоматическое признание квалификаций, гарантирующее студентам и выпускникам возможности свободно перемещаться в его пределах. Усилия по признанию квалификации реализуются и в России [ФГБУ «Главэкспертцентр»].

В начале третьей декады XXI века было опубликовано несколько обзоров, содержащих анализ различных результатов, рассматриваемых как следствие многолетней реализации принципов Болонской конвенции, н-р, [López-Duarte C. et al. 2021; Carberry C. et al. 2021; Donev D. 2021]. Практически в каждой подобной работе анализом охватывались значительные материалы, содержащиеся в десятках профильных статей и некоторых других источниках, что позволяло сделать хорошо аргументированные заключения. В частности, был представлен контент-анализ набора специализированных статей, опубликованных в период с 2000 г. по 2018 г., которые отбирали с помощью широкого спектра библиометрических инструментов [López-Duarte C. et al. 2021]. Особое внимание обращалось на необходимость фактической конвергенции образовательных программ и систем для обеспечения реальной совместимости ВО разных стран. При этом отмечалось наличие существенного дисбаланса между мобильностью, выполнением кредитов и получением образовательных степеней. Было констатировано и возникновение частых случаев социальной сегрегации, с которыми сталкивались иностранные студенты.

Из материалов, приведенных в обзоре Carberry C. et al. (2021) следовало, что перед преподавателями, участвующими в планировании программ получения, н-р, медицинских степеней, возникают проблемы, связанные с необходимостью определить, должна ли исследовательская деятельность у бакалавров быть факультативной или обязательной. Иными словами, весьма важные аспекты соответствующего образовательного раздела, влияющие на конечный результат, оставался предметом дискуссий.

Donev D. (2021) в своем обзоре отметил, что расширение ВО и ненадлежащее внедрение Болонской декларации в республике Македонии сопровождалось снижением критериев качества обучения, а также многочисленными нарушениями в научно-исследовательских работах и издательской деятельности в области биомедицины и других областях.

Таким образом, из материалов, по крайней мере, этих трех обзоров следует, что в начале третьей декады XXI века результаты реализации принципов Болонской декларации в ряде европейских стран подвергались существенной критике.

Необходимо отметить, что за два первых десятилетия XXI века существенное развитие получили не только европейские системы ВО, но также и национальные системы ряда стран Азии, Северной и Южной Америки, которые в разной степени отличаются от Болонской системы.

Для нашей страны, по всей видимости, особый интерес представляет система ВО в Китае – в стране с самой большой численностью населения и активно развивающейся экономикой. ВО Китая посвящено значительное количество публикаций, н-р, [Wu L. et al. 2014; Park Y.L. et al. 2016; Jin H. et al. 2020]. При этом указывается, что национальная система ВО Китая существует в различных формах и находится под влиянием многих организационных моделей, таких как американская модель (см. далее), модель бывшего Советского Союза и ряда других. В частности, во второй декаде XXI века в Китае после продолжительного периода реформирование системы ВО появилась оригинальная модель, обозначаемая как 5 + 3 (5 лет бакалавриата и 3 года так называемой резидентуры) [Zhu J. et al. 2016; Jin H. et al. 2020].

Вместе с тем, используемые в Китае модели ВО продолжают сталкиваться с различными трудностями, н-р, [Jin H. et al. 2020]. Так, особое внимание уделяется корректировкам при формировании программ бакалавриата, определением степени магистра общественного здравоохранения, а также с профессиональной аккредитацией и др. По мнению цитированных выше и многих других авторов, существуют потребности в создании более эффективной системы ВО Китая, чтобы соответствовать потребности общества в XXI веке.

Интересно, что Китай, а также другие азиатские страны – Япония, и др., наряду с системно развитым базовым медицинским образованием (включающим затем этапы последипломного и непрерывного медицинского образования) разработали модернизированные системы обучения традиционной и нетрадиционной медицине. Эти разработки были подробно рассмотрены в обзоре Park Y.L. et al. (2016). По соответствующим программам продолжительность обучения на уровне бакалавриата может составлять пять, шесть и семь лет в Китае, Корее и Тайване соответственно.

В некоторых азиатских странах особенно в Китае и Японии параллельно применяются различные образовательные степени (бака-

лавриат, магистратура, докторантура и резидентура), но при этом осуществляется и модернизация соответствующих образовательных программ, н-р, [Kadoya N. et al. 2015; Saitoh A. et al. 2022].

В Индии получение диплома бакалавра традиционно считается особым этапом освоения программ так называемого дослужебного образования («preservice education programmes»), после которого фактически требуется продолжение образования с освоением, так называемых последипломных или выпускных программ («postgraduate program»), н-р, [Sharma B. et al. 2015; Mukhopadhyay T. et al. 2022; Kandi V. 2022]. В частности, такие курсы по лабораторной медицине, предназначенные для обучения обладателей степени бакалавра медицины и бакалавра хирургии существуют более двух десятилетий в Индии. Недавно Mukhopadhyay T. et al. (2022) представили аналитический обзор, в котором обобщили материалы о прошлом и настоящем соответствующих программ обучения в Индии, а также обсудили перспективы их развития.

В целом в Индии медицинское ВО рассматривают, как особый комплексный процесс, в ходе которого заинтересованные и подходящие под определенные требования лица обучаются, чтобы получить степень бакалавра наук и бакалавра медицины. Эти степени считается достаточными для выполнения обязанностей врача «первого контакта», далее необходимо продолжение образования [Kandi V. 2022; Mukhopadhyay T. et al. 2022]. Следует отметить, что в Индии имеется специальная организация – Национальная медицинская комиссия, регулирующая медицинское образование и практику. Эта комиссия проводит семинары по технологиям медицинского образования и для повышения квалификации преподавателей. Как результат, появляются новые учебные программы для повышения стандартов медицинского образования в Индии.

На территории Северной Америки прежде всего в США к XXI веку сложилась весьма разнородная система ВО, которую составляют государственные и частные университеты, а также различные колледжи и медицинские школы, где обычно процессы обучения проходят в течение 4-6 лет, н-р, [Flanigan T.P. et al. 2009; Барбашин М.Ю. 2013; Dewan M.J., Norcini J.J. 2020; Richards T.N., Nystrom A. 2022]. Однако вполне традиционно обучение в системе ВО США подразделяется на три основных этапа: «Undergraduate (бакалавриат), Graduate (магистратура) и Postgraduate (аспирантура)». Если дословно перевести эти названия, то получается: «студент, выпускник университета (вуза),

аспирант», что до некоторой степени позволяет оценить уровни подготовки на указанных этапах.

Исторически среди высших учебных заведений особо выделялись несколько наиболее престижных университетов, составлявших так называемую Лигу Плюща («Ivy League»), а также отдельные университеты для чернокожих («Black university»). При этом в XXI веке высшие учебные заведения США очень различаются по качеству обучения, и в них сохраняются многие достаточно острые проблемы, связанные, в частности, с межличностными конфликтами [Flanigan T.P. et al. 2009; Nugent A. 2021; Richards T.N., Nystrom A. 2022].

В США лица, закончившие определенные этапы ВО, получают дипломы, подобные тем, что в европейских странах, т.е. бакалавр, магистр, доктор философии, н-р, [Zittel B. 2018; Dunlop A.L. et al. 2021; Macdiarmid R. et al. 2021]. Однако при трудоустройстве определяющее значение может иметь не сам диплом, а учреждение, которое его выдало (особенно, если это университет, входящий в группу Лига Плюща).

Существуют в США и некоторые особые трудности, связанные с медицинским образованием на стадиях «graduate» и «postgraduate». Об этом свидетельствует недавняя статья Dewan M.J., Norcini J.J. (2020) с говорящим названием «We Must Graduate Physicians, Not Doctors». Авторы указали, что в США многие медики, заканчивающие этап «graduate», и получающие соответствующую квалификацию «doctor» (точнее «doctors of medicine», см. главу 9), нуждаются в последипломном обучении для получения квалификации практикующий врач («physician»), которая позволит вести самостоятельную медицинскую практику. По мнению Dewan M.J., Norcini J.J. (2020) решение проблемы «doctor of medicine» / «physician» может принести пользу не только отдельным людям – выпускникам медицинских учебных заведений, но и обществу в целом за счет улучшения системы здравоохранения.

В ряде публикаций американскую систему ВО сравнивают с канадской, отмечая определенную общность при существующих особенностях, н-р, [McKiernan E.C. et al. 2019; Mullen A.L. et al. 2021; Laupland K.B. et al. 2021]. В Канаде получение ВО осуществляется, как и в США, в форме тех же трех основных этапов: Undergraduate, Graduate и Postgraduate в университетах и колледжах [Emery N.C. et al. 2021; Jehn A. 2021; Laupland K.B. et al. 2021]. Однако если в США значимость университетского диплома на рынке труда существенно различается в зависимости от названия учебного заведения, то канад-

ская система ВО характеризуется как относительно однородная и «неиерархичная» [Mullen A.L. et al. 2021].

Среди систем ВО южноамериканских государств особого внимания по ряду причин заслуживает бразильская система. Она существенно по нескольким критериям отличается от принятой в европейских странах Болонской системы.

В бразильской системе ВО выделяют два основных уровня и каждый из них реализуется в нескольких вариантах и по времени, и по содержанию. Первый вариант существует в форме бакалавриата («Bacharelado» от 3 до 6 лет), а также в форме лисенсиата («Licenciatura» от 3 до 4 лет). Формат «Licenciatura» предоставляет выпускнику право преподавательской работы, н-р, [Saccaroa A., França M.T.A. 2020].

Ко второму уровню, называемому «pos-graduacao», относят формат магистратуры («Mestrado») и несколько форматов аспирантуры, один из которых («Doutorado») предусматривает присуждение степени PhD, н-р, [Caiado Couto L. et al. 2021].

Можно считать, что собранные материалы иллюстрируют большое разнообразие систем ВО, в которых, хотя и удается отметить некоторые общие черты, но фактически показатели, свидетельствующие о получении ВО студентом, часто трудно сопоставимы и требуют принятия специальных государственных решений по признанию разных дипломов, в качестве примера можно привести Конвенцию о признании квалификаций, относящихся к высшему образованию в Европейском регионе 1997 г. [Лиссабонская конвенция 1997] или систему признания зарубежных дипломов в РФ [ФГБУ «Главэкспертцентр»].

В целом считается, что знания, умения и навыки, которые люди накапливают в течение жизни и используют для проявления себя в качестве продуктивных членов общества, в совокупности составляют человеческий капитал, который, в свою очередь, составляет основу формируемой «экономики знаний» (глава 1), а индекс человеческого капитала (ИЧК) может быть использован для оценки готовности перехода на модель устойчивого развития [The World Bank 2020]. Отдельно стоит отметить, что в соответствии с методикой Всемирного банка ИЧК включает в себя количественные показатели, характеризующие роль здоровья и образования в производительности труда следующего поколения работников – что лежит в основе упомянутых ранее принципов устойчивого развития. При этом лидерами по ИЧК в мире являются Сингапур (0,879), Гонконг (0,813) и Япония (0,805), а общие

сведения о численных показателях ИЧК в странах мира представлены на Рис. 8.6.

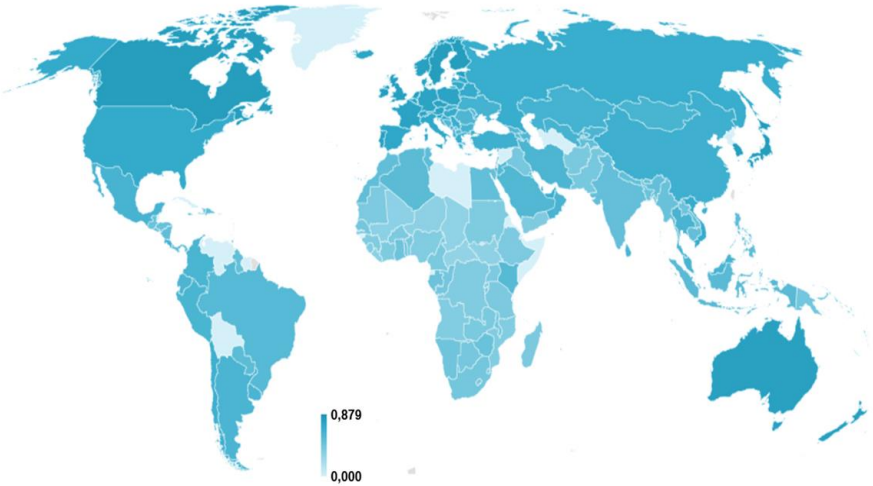



Рис. 8.6. Индекс человеческого капитала в мире, 2020 по [The World Bank]

### 8.3. Общие черты реформирования системы высшего образования в России (от принятия Болонской системы и до выхода из неё)

Реформирование системы ВО в РФ в соответствии с принципами, изложенными в Болонской декларации началось около 20 лет назад. По имеющимся сведениям, в 2003 г. состоялся визит делегации Минобразования России в г. Берлин, где на конференции министров высшего образования европейских стран и было принято решение о присоединении России к Болонской декларации, по [Россия в Болонском процессе].

Это решение было обусловлено предположением о том, что подобное участие позволит открыть возможности для академической мобильности российских студентов, усилить взаимодействие в области образования с европейскими странами и в целом нарастить уровень присутствия России в мировом образовательном и научном пространстве [Шумилина М.А. с соавт. 2021].

Поэтому вскоре Министерство образования и науки РФ создало специальную группу по осуществлению Болонских принципов в нашей стране [приказ от 25.10.2004 № 100]. Перед этой группой был поставлен ряд задач, которые должны были привести к последовательным шагам по осуществлению Болонских принципов в РФ. Первыми из

данных шагов стало появление бакалавриата и магистратуры как отдельных уровней образования. Декларировалось, что «на уровне бакалавриата будут формировать общие базовые профессиональные компетенции по укрупненным направлениям подготовки, а на уровне магистратуры будет происходить узкая профессиональная специализация в рамках общих направлений подготовки (так называемый разрывной цикл, в отличие от неразрывного цикла на специалитете)» [Константинова Л.В. 2013]. Кратко хронология внедрения Болонских принципов в образовательную систему России представлена на Рис. 8.7.

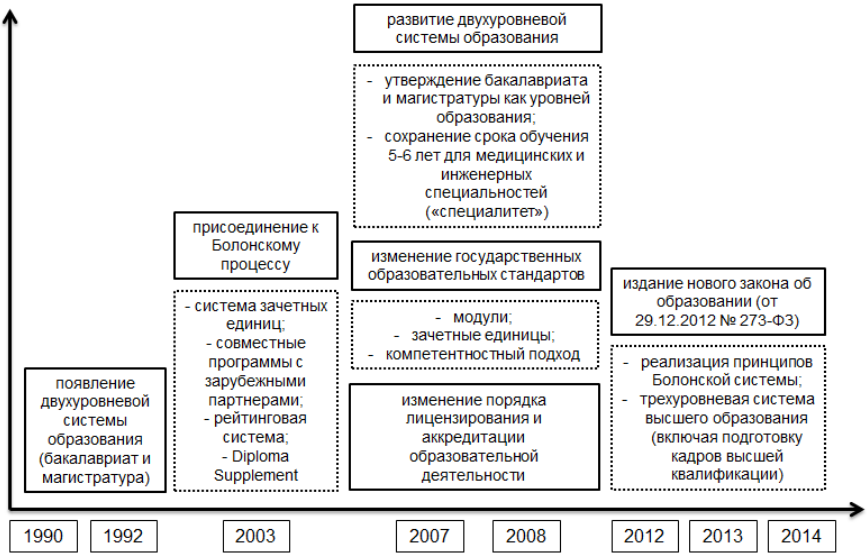



Рис. 8.7. Эволюция системы высшего образования в России в период 1990-2014 гг. [Черемушкина А.М. 2019; Константинова Л.В. 2013]

Реформирование образовательной системы России потребовало изменений действовавших государственных образовательных стандартов (ГОС) двух поколений в третье поколение уже федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС) ВО, которое началось в 2007 году [Черемушкина А.М. 2019], среди них были определены ФГОС по биологии, биотехнологии и другим областям, относящимся к наукам о жизни. Каждый из принятых ФГОС характеризовался как совокупность требований, обязательных при реализации основных образовательных программ.

В первую очередь требования были установлены относительно так называемых зачетных единиц (з.е.) с учетом структуры и трудоем-

кости образовательных программ каждого уровня. Например, по очной форме для бакалавриата – 240 з.е (за 4 года), для магистратуры – 120 з.е. (за 2 года), для специалитета – 300 з.е. (за 5 лет) и для аспирантуры – 180 и 240 з.е. (за 3 и 4 года соответственно).

За прошедший до настоящего времени период ФГОС практически регулярно претерпевали изменения (в виде изданий очередного «поколения» стандартов), соответствующие материалы можно в систематизированном по уровню образования виде найти на Портале федеральных государственных образовательных стандартов ВО [Портал ФГОС ВО 2023]. Профильная направленность образовательных программ на каждом этапе ВО была отнесена непосредственно к компетентности организаций, осуществляющих образовательную деятельность. Соответствующее положение изложено в п. 7.1 вышеупомянутых ФГОС.

Отдельно необходимо отметить, что именно с внедрением реформ и развитием образовательных стандартов в отечественной системе образования стал реализовываться компетентностный подход [Черемушкина А.М. 2019]. Данный подход подразумевает подготовку обучающихся, способных применять знания, умения и полученные навыки в практической деятельности. Однако к настоящему времени вопрос оценки сформированности компетенций выпускников по-прежнему требует внимания, особенно с учетом развития технологий, а также современных образовательных проблем в целом (см. п. 8.1.).

Во второй декаде XXI века с расширением Болонской системы от двухуровневой до трехуровневой «Bachelor-Master-Doctorate» (н-р, [Sanz M. et al. 2006; Zabalegui A., Cabrera E. 2009]) система ВО РФ претерпела соответствующие изменения. В 2013 году вступил в силу с новый Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ, который установил переход уже на трехуровневую систему образования, включающую уровни (этапы) (1) бакалавриата, (2) специалитета, магистратуры и (3) подготовки кадров высшей квалификации [ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ]. При этом для отдельных инженерных, медицинских, экономических и др. специальностей сохранилась отечественная, не предусмотренная Болонской системой, форма подготовки кадров – «специалитет». Особенности ВО на уровне аспирантуры будут рассмотрены в главе 9. Схематично актуальная система и взаимосвязь основных уровней ВО в РФ показаны на Рис. 8.8.

Безусловно, отдельные, разнородные виды направлений подготовки по описанным выше уровням образования требуют определен-

ной систематики. Данная образовательная систематика в настоящее время организована введенным перечнем направлений подготовки высшего образования [приказ от 12.09.2013 № 1061].

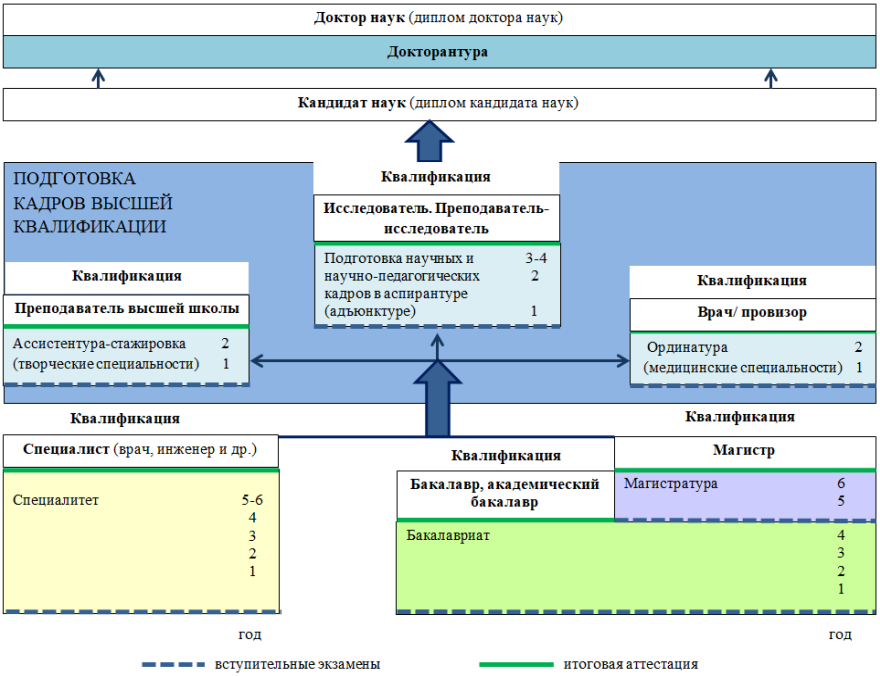



Рис. 8.8. Схема организации системы высшего образования в РФ, по [ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ]

Приведенный перечень упорядочивает в укрупненные группы существующие направления подготовки (н-р, биологические и химические науки, промышленная экология и биотехнология, авиационная и ракетно-космическая техника и др.) с присвоением соответствующих кодов по все уровням ВО (бакалавриат, специалитет, подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), ординатуре, ассистентуре-стажировке). Сообразно действующему перечню специальностей и направлений подготовки ВО издаются и реализуются описанные выше ФГОС. Исключением являются только программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), реализация которых с 2022 года осуществляется в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) и отдельно утвержденной Министерством науки и высшего образования РФ номенклатурой научных специальностей, по которым присуждают-

ся ученые степени [приказ от 24.02.2021 № 118]. Подробнее вопросы недавнего реформирования программ аспирантуры будут освещены в главе 9.

Изучая вопросы подготовки кадров для развития биоэкономики, можно проиллюстрировать описанную выше систему ВО России, сформированную в результате внедрения Болонских принципов, в виде каскада определенных законодательно и реализуемых в настоящее время направлений подготовки (Рис. 8.9.). Для составления указанной иллюстрации из перечня специальностей и направлений подготовки ВО [приказ от 12.09.2013 № 1061] по всем уровням образования в качестве примера отобраны направления подготовки, относящиеся к укрупненной группе 19.00.00 Промышленная экология и биотехнология, затем по [Wells J.G. 1994] направления подготовки суммированы в профильный, биотехнологический таксон для наглядности изображения. Изображение каскада направлений подготовки укрупненной группы 19.00.00 Промышленная экология и биотехнология в виде таксона произведено для наибольшей наглядности и ввиду того, что в исходных документах направления подготовки приводятся по уровням образования.

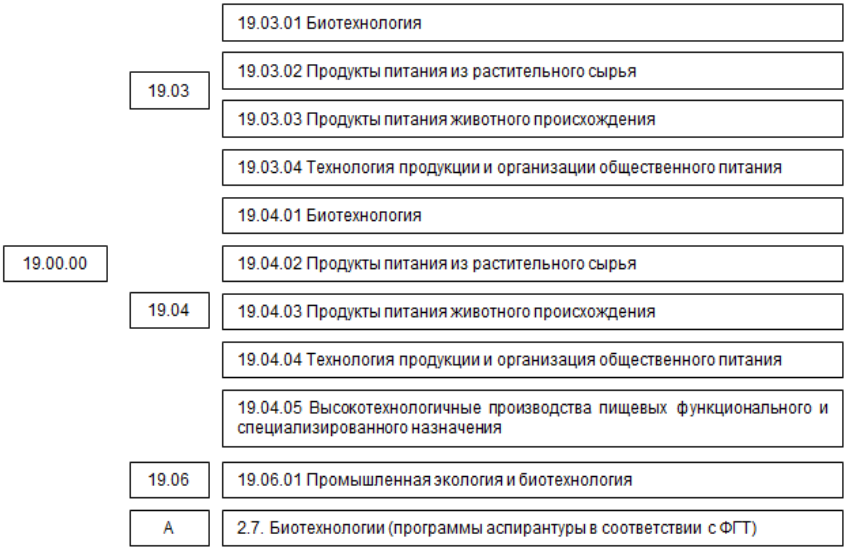



Рис. 8.9. Перечень направлений и специальности подготовки кадров, относящихся к биотехнологии, составлено авторами по [ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ; приказ от 12.09.2013 № 1061; приказ от 24.02.2021 № 118]

*19.03 – бакалавриат; 19.04 – магистратура; 19.06 – подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре

Отдельно под буквой «А» приведен пример наименования научной специальности, определенной для программ «новой» аспирантуры, реализуемых в соответствии с ФГТ и номенклатурой научных специальностей [приказ от 24.02.2021 № 118] по причине несовпадения шифров научных специальностей и кодификатора направлений подготовки, но очевидной смысловой схожести.

Как видно из Рис. 8.9., обучающийся может получить образование в рамках данной укрупненной группы по всем уровням образования. Также необходимо подчеркнуть, что перечень специальностей и направлений подготовки ВО содержит 50 укрупненных групп, каждая из которых содержит несколько направлений подготовки [приказ от 12.09.2013 № 1061]. Очевидно, что описанные в ходе изложения данной монографии направления распространения биотехнологий, требуют внедрения современных знаний не только в программы подготовки биотехнологов (Рис. 8.9.), но и в программы, реализуемые по иным направлениям подготовки, н-р: Биология, Биоинженерия и биоинформатика, Экология и природопользование, Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии, Промышленная фармация, Водные биоресурсы и аквакультура, Сельское хозяйство и многие другие.

Отметим, что указанный перечень специальностей и направлений подготовки ВО [приказ от 12.09.2013 № 1061] определен как действующий в срок до 31.08.2025, взамен ему с 01.09.2024 предлагается обновленный [приказ от 01.02.2022 № 89]. Однако с учетом разочарования в использовании принципов Болонской системы и ввиду происходящих обсуждений необходимости парадигмальных изменений системы образования [Асканова О.В., Казанцева Ю.В. 2022] трудно давать какие-либо прогнозы по применению нового перечня специальностей и направлений подготовки.

Отрадно только отметить, что обновленный перечень расширяет действующую и сейчас укрупненную группу направлений подготовки 06.00.00 Биологические науки новым направлением подготовки – «Фундаментальная и прикладная синтетическая биология» на уровне специалитета, что позволит увеличить образовательные возможности распространения новых знаний в области наук о жизни.

Не вызывает сомнения то, что вопросы систематизации, регламентации и регулирования системы образования являются актуальными и важными для любой страны мира. Однако проведенный во время подготовки настоящей монографии анализ дает основания по-

лагать наличие необходимости переосмысления в большей степени качественных характеристик научно-образовательного пространства.

То есть назрела потребность обращения внимания не столько на форму, сколько на содержание и качество знаний в отдельных профильных, так называемых «предметных» областях.

В целом количественные результаты проводимых реформ по реализации Болонских принципов можно наглядно продемонстрировать в виде сведений о динамике количества выпускников бакалавриата, специалитета и магистратуры (Рис. 8.10.).

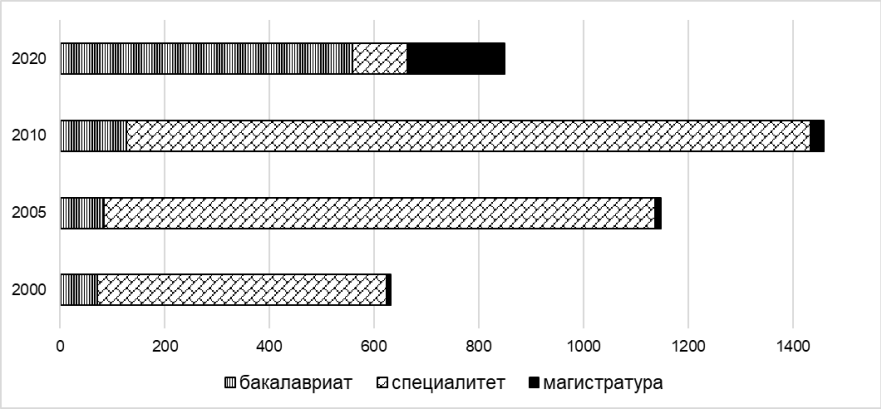



Рис. 8.10. Динамика количества выпускников по уровням образования 2000-2020 гг., тыс. чел., по [Гохберг Л.М. с соавт. 2021]

Из Рис. 8.10. видно, что преобладающее количество выпускников 2020 года в отличие от, н-р, 2005 года, получило диплом бакалавра. А общее количество лиц, успешно завершивших освоение образовательной программы – выпускников 2020 года меньше даже уровня 2005 года.

Во второй декаде XXI века ряд авторов, указывали на существование или нерешенность многих проблем в организации ВО в РФ, в том числе и в области НЖ, н-р, [Нуреева М.П. 2016; Михайлова О.П., Пещеров Г.И. 2020; Мухарямова Л.М. и др. 2020].

Наиболее чувствительным к реформам, по-видимому, стал третий этап ВО, описываемый в Болонской системе как «doctorate», а в отечественной – как аспирантура, н-р, [Касаткин П.И. с соавт. 2022]. По нашему мнению, проблемы этапа «аспирантура / doctorate» в связи с его значимостью для подготовки высококвалифицированных кадров заслуживают особого рассмотрения, что будет сделано в главе 9.

Критические статьи, характеризующие результаты реформирования системы ВО России с учетом принципов Болонской декларации, продолжают появляться и в третьей декаде XXI века, н-р, [Емелин С.М., Исламов В.В. 2022; Фирова И.П. 2022].

В цитированных статьях (и ряде других публикаций) отмечается, что с самого начала реформирования сферы образования до настоящего времени происходящие изменения вызывают достаточно острую критику, свидетельствующую (как минимум) об их сомнительности или даже провальности. В частности, Емелин С.М., Исламов В.В. (2022) указали, что после многолетнего реформирования многие вузы и другие организации, осуществляющие образовательную деятельность, во время приема студентов вынуждены объявлять второй набор и зачислять абитуриентов с минимальным установленным проходным балом, чтобы просто «заполнить» бюджетные места. Это приводит к низкому уровню сохранности контингента на выпуске (отношения количества выпускников и зачисленных). Далее оказывается, что и уровни знаний современного студента, его навыков и умений оставляют желать лучшего. По мнению Фировой И.П. (2022) к негативным следствиям реформ можно отнести стимулирование оттока молодых специалистов за рубеж и недостаточная востребованность большого позитивного образовательного опыта, имеющегося в нашей стране. Ощутимыми также являются вопросы соблюдения так называемой «образовательной» безопасности, которые подробно рассмотрены в работе Котовой Н.С. и Есенской Т.В. (2015).

Таким образом, к настоящему времени стало очевидно, что полная интеграция российской системы ВО в европейское образовательное пространство не представляется возможным, как по причине существующих особенностей отечественной образовательной системы, так и ввиду политического контекста, отягощенного разнородностью принятых в мире образовательных укладов.

После начала специальной военной операции на Украине и развитием противостояния с коллективным Западом в России произошел отказ от Болонской системы, что широко освещалось в СМИ. Так, заместитель министра науки и высшего образования России Дмитрий Афанасьев недавно заявил: «11 апреля Болонская группа объявила решение прекратить представительство России и Республики Беларусь во всех структурах Болонского процесса» [РБК 2022]. Фактически с учётом того, что наши ректоры, руководители образовательных организаций подписались под обращением Российского союза ректоров о поддержке Президента РФ в связи со специальной операцией, то

фактически все образовательные организации страны исключены тем самым из Болонского процесса», по [Российская газета 2022]. Таким образом, вопросы с реформированием системы ВО в России приобретают вновь особую актуальность, н-р, [Константинова Л.В. с соавт. 2022], особенно ввиду Послания В.В. Путина Федеральному Собранию в феврале 2023 года, в котором сформулирован тезис о необходимости «вернуться к традиционной для нашей страны базовой подготовке специалистов с высшим образованием» [Президент России 2023].

Соответственно и фундаментальная наука, и экономика, основанная на применении биотехнологий, нуждаются в организации адекватного образовательного пространства. Потребности в подготовке специалистов разного уровня в различных областях НЖ (для ведения исследовательской работы) и квалифицированных работников (для биотехнологических предприятий), а также в информировании пользователей биотехнологической продукции уже формируются в современном обществе. На Рис. 8.11. обобщены основные элементы образовательного пространства, необходимого для обеспечения развития биоэкономики.

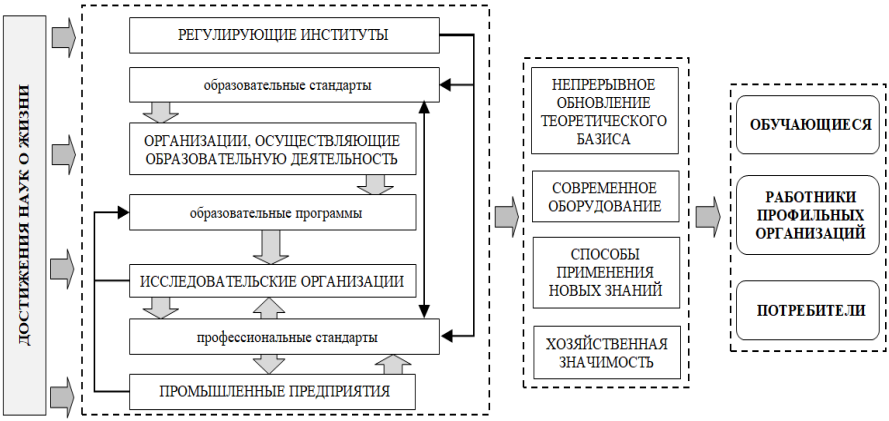



Рис. 8.11. Общая схема организации образовательного пространства в целях развития биоэкономики

## Глава 9. Подготовка кадров высшей квалификации (аспирантура) для биоэкономики и наук о жизни

Современная аспирантура (или «аспирантура / doctorate», поскольку на Западе имеется сходный, но не вполне эквивалентный отечественному образовательный этап – «doctorate») начала формироваться несколько столетий назад с появлением первых университетов Европы. Целью указанного образовательного этапа было приобретение звания доктор философии («Doctor of Philosophy, PhD»), как лицензии для преподавания («docere»), по [Hasgall A. et al. 2019]. В настоящее время степень PhD обычно рассматривается, как наличие способностей и прав проводить исследования, соответствующие академическим стандартам, что отражается в опубликованных статьях.

В XXI веке в России и за рубежом при подготовке кадров высшей квалификации ключевые роли отводились и продолжают отводиться обучению в аспирантуре, н-р, [Марголин А.М., Мельников Р.М. 2018; Hasgall A. et al. 2019; Lachmann D. et al. 2020; Григорьева А.В., Терентьев Е.А. 2021]. При этом наряду с классическими академическими программами обучения в аспирантуре, которые за рубежом предусматривали присуждение академической степени PhD, стали активно применяться так называемые особые, ориентированные на практическую работу аспирантские программы [Huisman J., Naidoo R. 2006; Potolea D. et al. 2012; Бедный Б.И. с соавт. 2021]. Такой вид обучения получил название профессиональная аспирантура («professional doctorate»). Обучение в подобной аспирантуре проходило по соответствующим образовательным программам и завершалось получением профильных образовательных степеней с особыми дипломами, н-р, «доктор инженерии, EngD», или «доктор образования, EdD». Среди подобных дипломов представляется важным выделить дипломы «доктор медицины, MD», которые имеют существенные профессиональный ограничения для их получателей, но распространены в США, Канаде, Австралии и других англоязычных странах, н-р, [Eley D.S. et al. 2017; Rourke J. et al. 2018; Dewan M.J., Norcini J.J. 2020]. Существование разных «докторских» дипломов об окончании аспирантуры / doctorate, очевидно, не является единственной проблемой при подготовке кадров высшей квалификации.

В целом, несмотря на значительные усилия, которые предпринимались в разных странах уже фактически два десятилетия, в организации ВО на этапе аспирантуры продолжают сохраняться многочисленные трудности, нерешенные вопросы, определенные межгосу-

дарственные различия и специфика образования по отдельным специальностям, в частности относящимся к НЖ. Это находит отражение во многих публикациях, н-р, [Hensen P. 2010; Kuks J.B. 2010; Hasgall A. et al. 2019; Voigt G., Wilde M. 2019; Kirnbauer B., Ali K. 2020; Lachmann D. et al. 2020]. Материалы, связанные с этой проблематикой, рассматриваются в разделе 9.1.

В СССР и России история аспирантуры насчитывает около 100 лет, и традиционно аспирантура рассматривалась, как особый, последипломный этап образования, играющий ключевую роль в подготовке кадров высшей квалификаций, ориентированных, прежде всего, на научно-исследовательскую деятельность, которым после защиты соответствующей диссертации присуждается первая ученая степень – кандидат наук (см. раздел 8.3). Однако после принятия Болонской системы в нашей стране аспирантура начала преобразовываться в третий уровень ВО с расширением образовательной составляющей [Марголин А.М., Мельников Р.М. 2018; Титова Е.С. с соавт. 2020; Григорьева А.В., Терентьев Е.А. 2021; Бедный Б.И. с соавт. 2021].

Соответственно, некоторые особенности образования на этапе аспирантуры в нашей стране обсуждаются в разделе 9.2.

Как заключение, в качестве примера, в разделе 9.3 будут приведены некоторые материалы, связанные с обучением аспирантов в ФИЦ Биотехнологии РАН, поскольку Е.С. Титова, один из авторов этой монографии, более 7 лет руководила отделом аспирантуры этого учреждения, осуществляющего подготовку кадров высшей квалификации по биотехнологии.

### 9.1. Аспирантура как особый этап в подготовке кадров высшей квалификации

В настоящее время принципы организации образовательного процесса в аспирантуре в разных странах и организациях существенно различаются, н-р, [Hellweg C.E. et al. 2016; Hasgall A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Lundgren O., Osika W. 2021]. При этом анализ накопленных материалов дает основания для выделения нескольких организационных моделей:

- модель индивидуального научного руководства;
- осуществление обучения с помощью специальных аспирантских школ – отдельных структурных единиц, специально созданных для организации и контроля деятельности аспирантов;
- организация и осуществление обучения путем взаимодействия нескольких структурных единиц с использованием междисципли-

нарного подхода с вовлечением специалистов из разных областей знаний.

Модель индивидуального руководства, по-видимому, сформировалась раньше других, н-р, [Butcher J., Jeffrey P. 2007; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Lundgren O., Osika W. 2021]. Она предусматривает долгосрочные (многолетние) отношения научного руководителя и аспиранта, которые часто сопровождаются определенной напряженностью и трениями. Так, недавно Lundgren O., Osika W. (2021) в своем обзоре отметили, что для данной модели важны особые межличностные отношения, которые могут обеспечить формирование дружелюбной совместной работы научного руководителя и аспиранта. По результатам исследования проведенного Hasgall A. et al. (2019) модель индивидуального руководства аспирантурой во второй декаде XXI века существовала примерно в 11% обследованных образовательных учреждений.

Развитие модели 2, которая предусматривает обучение на этапе аспирантура / doctorate с помощью специальных аспирантских школ, непосредственно связано с идущими на Западе реформами, н-р, [Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015; Hasgall A. et al. 2019]. Отмечалось, что важные роли в этом сыграла Европейская ассоциация университетов («The European University Association, EUA»), которая сформировала специальный Совет по обучению на этапе аспирантура / doctorate («The European University Association Council for Doctoral Education, EUA-CDA») и во второй декаде XXI века охватывала своим вниманием более 250 университетов из 36 стран мира.

В 2003 году EUA приступила к реализации проекта «Докторские (по отечественной терминологии – аспирантские) программы для Европейского общества знаний». При этом было отмечено существование значительных различий в организации этапа аспирантура / doctorate в Европейских странах и определены актуальные проблемы, в частности, условия финансирования и перспективы карьерного роста для лиц, получающих диплом PhD, по [Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015; Hasgall A. et al. 2019].

С включением третьего этапа аспирантура / doctorate в Болонский процесс в 2003 году по всей Европе начались соответствующие организационные реформы, активно создавались специальные аспирантские школы («Doctoral school») в университетах и структурированные программы с преподаваемыми дисциплинами. Как следствие в некоторых странах и институтах стало развиваться профессиональное управление аспирантским образованием («doctoral education»)

[Zabalegui A., Cabrera E. 2009; Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015]. При этом концепция докторской школы предусматривала использование разных форм – от обеспечения докторской программы с несколькими аспирантами (докторантами) до общеуниверситетского подразделения. В некоторых университетах были созданы докторские школы для каждого факультета, тогда как в других существует только одна школа, для управления всеми работами, связанными обучением на уровне аспирантура / doctorate.

В 2005 году EUA опубликовала, так называемые Зальцбургские принципы, в которых прямо содержался призыв к созданию и использованию «базовых принципов для докторских программ» (т.е. для этапа аспирантура / doctorate), по [Zabalegui A., Cabrera E. 2009; Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015]. Зальцбургские принципы сыграли важную роль в формировании реформ образовательного этапа аспирантура / doctorate. Они подчеркнули важность исследований, но указали, что научные исследования должны быть встроены в институциональные стратегии (т.е. планы, создаваемые обучающимися для достижения результатов) и оставлять место для разнообразных практик и программ.

В 2005 году на семинаре EUA «Докторская программа для Европейского общества знаний» был сформулирован ряд основополагающих принципов обучения на этапе аспирантура / doctorate в Европе, которые предусматривали в первую очередь расширение знаний за счет оригинальных исследований аспирантов в качестве начинающих молодых ученых, по [Hasgall A. et al. 2019]. Иными словами, указанный принцип позволял трактовать период аспирантура / doctorate не столько, как этап ВО, сколько, как форма послевузовского образования, которая делает основной акцент не на обучение, а на научно-исследовательскую работу (подобно традиционной отечественной аспирантуре). Была отмечена также важность разнообразия образовательных программ и существование различий в продолжительности этапов аспирантура / doctorate (от трех до четырех лет).

Существенное значение предложенных принципов заключалось в возможностях организовывать и совершенствовать этап аспирантура / doctorate по встречным направлениям: «сверху вниз» со стороны руководства университета и «снизу вверх» со стороны научных руководителей, по [Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015; Hasgall A. et al. 2019].

В 2010 г. появился ещё ряд рекомендаций, которые должны были способствовать достижению успеха реформ и преодолению некоторых потенциальных препятствий, по [Prisăcariu A., Vilcea M.A. 2015;

Hasgall A. et al. 2019]. Русифицированное изложение трех наиболее важных из них приводится ниже, по [Сулейманова А.Р., Матушанский Г.У. 2020]:

- Аспирантура (аспирантура / doctorate) занимает особое место в Европейском исследовательском пространстве («European Research Area, ERA») и Европейской зоне высшего образования («European Higher Education Area, EHEA»). Этот третий этап ВО опирается на практические исследования, что делает его принципиально отличным от первого и второго этапов.
- Студентам этапа аспирантура / doctorate должны быть предоставлены независимость и гибкость для роста и развития. Обучение на этапе аспирантура / doctorate должно быть очень индивидуальным и основанным на оригинальных исследованиях. Путь прогресса обучающегося должен быть уникален как с точки зрения исследовательского проекта, так и с точки зрения индивидуального профессионального развития.
- Этап аспирантура / doctorate может осуществляться как в автономных учреждениях, так и подотчетных образовательных структурах, которые берут на себя ответственность за развитие исследовательского мышления у студентов. При этом учреждения нуждаются в гибком регулировании для создания специальных структур и инструментов с целями продолжения продвижения реформирования европейского этапа аспирантура/ doctorate.

Во второй декаде XXI века модель № 2 для этапа аспирантура / doctorate, использующая аспирантские школы («Doctoral school»), стала фактически основной во многих европейских странах, а также в США и Австралии [Hasgall A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020].

Третью модель обучения на этапе аспирантура / doctorate можно рассматривать как следующий более сложный уровень организации, который включает взаимодействие нескольких образовательных подразделений или даже учреждений. По результатам исследования проведенного Hasgall A. et al. (2019) во второй декаде XXI века такая модель, предусматривающая организацию и проведение обучения при взаимодействии нескольких структурных единиц с использованием междисциплинарного подхода, реализовывалась в 13% обследованных образовательных учреждений. При этом использование междисциплинарного подхода в ряде учреждений осуществлялось с вовлечением специалистов из разных областей знаний, включая НЖ, н-р, [Lyall C., Meagher L.R. 2012; Latimer B. et al. 2019; Smith S. et al. 2019].

В настоящее время появляются публикации о целесообразности более широкого использования междисциплинарного подхода для поисков решений актуальных научных и связанных с ними социально-экономических проблем. Так, перспективы развития междисциплинарных исследований, а также создания междисциплинарных институтов и междисциплинарных образовательных курсов, проанализировали в недавнем большом обзоре Das K., Paital B. (2021).

Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, решения многих проблем современной науки связаны с использованием «больших данных» (см. главу 8) и для их решения требуется междисциплинарный подход. В качестве примера можно привести работу McKee K.E. et al. (2021), которые описали результаты обучения студентов в рамках междисциплинарной программы COMBINE (вычисления и математика для биологических сетей), существующей в Университете Мэриленда (США). Программа COMBINE ориентирована на применение методов сетевых исследований к биологическим системам для студентов, обучающихся НЖ в сочетании с математическими и физическими науками. Эта программа объединяет три устоявшиеся модели междисциплинарного обучения и предусматривает выполнение следующих основных задач: освоение дисциплинарных факультативных курсов в двух областях COMBINE, которые дополняются домашней работой студентов; участие в семинарах, симпозиумах и формальных группах наставничества; подготовка основной курсовой работы.

Недавно появилась еще одна интересная работа, свидетельствующая о перспективности использования междисциплинарного подхода при академическом образовании [Wu J. et al. 2022]. Авторы отметили, в частности, что междисциплинарный подход во время обучения может способствовать продуктивности последующих научных исследований и стать значимым компонентом профессионального успеха ученых в большинстве университетов и исследовательских институтов. Схематически взаимоотношения разных участников обучения на этапе аспирантура / doctorate с использованием междисциплинарного подхода показаны на Рис. 9.1, по [Taka M. et al. 2021].

Вне зависимости от модели, по которой проходит обучение на этапе аспирантура / doctorate, принципиальные роли для успешности (формально это осуществление защиты диссертации и получение степени PhD) многие авторы отводят научному руководству («supervision») и выбору научного руководителя («supervisor»), н-р, [Mulvany M.J. 2013; Williams A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Van der Marel I. et al. 2022].

Рис. 9.1. Схема взаимоотношений разных участников обучения на этапе аспирантура/ doctorate с использованием междисциплинарного подхода по [Taka M. et al. 2021]

Следует отметить, что в европейских университетах часто используют модель с более чем одним научным руководителем для большинства аспирантских программ [Hasgall et al. 2019]. При назначении аспиранту нескольких научных руководителей между ними обычно определяют распределение обязанностей и ответственности: один из них определяется основным руководителем («principal supervisor»), другой или другие характеризуются как соруководители [Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Andersson B.T. et al. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021]. Отмечается также, что в некоторых университетах в число научных руководителей включают представителей промышленности. Более того, в подобных случаях возможно трудоустройство аспиранта в соответствующую организацию вне, н-р, университета при условии совпадения содержания трудовой деятельности с темой диссертации. Опыт трудовой деятельности авторов настоящей монографии показывает, что зачастую именно обеспечение возможности полной занятости обучающихся в аспирантуре по теме диссертации явля-

ется одним из наиболее существенных аспектов для завершения обучения.

В конце второй декады XXI века по запросу EUA-CDA группа исследователей провела развернутое изучение состояния дел на образовательном этапе doctorate у участников Болонской системы [Hasgall et al. 2019]. В опубликованных результатах приведен список из 292 университетов, которые осуществляли обучение на этапе doctorate и располагали значительным опытом этой работы. По мнению цитированных авторов, им удалось создать достаточно широкую информационную базу, которая представляет собой платформу для аргументации в пользу обучения на этапе doctorate, а также о многих насущных проблемах, стоящих перед соответствующими университетами и их спонсорами [Hasgall A. et al. 2019].

Обстоятельный анализ организации и результатов обучения на этапе аспирантура / doctorate (который охватывал не только страны Европы, но и в некоторые другие государства, в частности США, Китай, Южную Корею и т.д.) был представлен недавно и отечественными авторами [Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021].

Собранные многочисленные материалы свидетельствуют о том, что, несмотря на многолетние усилия, унификацию обучения на этапе аспирантура / doctorate пока достигнуть не удалось. В частности, отмечалось, что часто за рубежом уже процедура приёма для обучения на этап doctorate может не предполагать даже формальных вступительных экзаменов, а решение о зачислении принимается только на основе рассмотрения некого пакета документов поступающего. При этом, как правило, диплом о предыдущем образовании должен быть в той же или смежной области. Однако в других вузах зачисление на этап doctorate осуществляется только после специального подготовительного этапа («Pre-candidacy») [Hasgall A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020]. В ходе этого этапа кандидат на поступление должен пройти определенные учебные курсы, сдать предварительные экзамены, освоить навыки преподавания, найти грант на обучение и выполнить ряд других условий.

Чаще всего у поступающего требуется наличие степени магистра, однако и её отсутствие для некоторых университетов не является преградой при рассмотрении документов на поступление. Так, возможно поступление со степенью бакалавра и с соответствующим дипломом с отличием или при среднем балле не ниже определённого порога. В подобных случаях может быть предусмотрено увеличение

времени обучения на этапе doctorate в аспирантуре и увеличение требований к учебной нагрузке [Hasgall A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020]. То есть создаются гибкие условия приема и обучения, а системные ограничения в большей степени связаны с перспективой получения научного результата.

Кроме того, иногда для поступления требуется наличие предварительной договорённости с научным руководителем, который должен быть одобрен руководством принимающей организации, а если такой руководитель не найден, то поступающему отказывают в приёме, по [Hasgall A. et al. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020].

Как правило, обучение на этапе аспирантура / doctorate предусматривает освоение специально сформированных и структурированных аспирантских программ, в которых присутствует определенная научно-исследовательская часть, заданный образовательный компонент и действует распределённая во времени система контроля (т.е. есть чёткие ориентиры и требования к выполнению задач в ходе обучения). При этом было установлено, что организация и содержание аспирантских программ в разных образовательных организациях и аспирантских школах значительно различаются. Для обучающихся НЖ на этапе аспирантура / doctorate достижение требуемых компетенций и навыков, а также подготовка и защита диссертационной работы стали чрезвычайно трудными задачами, в частности из-за постоянно увеличивающихся нагрузок, появления все новых исследовательских технологий и необходимости использования «больших данных», а главное – освоения методов работы с «большими данными» [Aikat J. et al. 2017; Lee J.W. et al. 2022].

Различия аспирантских программ отмечены по форматам и срокам обучения, характеристикам целевой аудитории и возможным рынкам трудоустройства после выпуска, что находит отражение во многих обзорах, н-р, [Garcia C.E., Yao C.W. 2019; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021; Boarin P., Martinez-Molina A. 2022]. Особенно выраженными различия оказались между классическими программами аспирантура / doctorate, ориентированными на подготовку студентов к получению PhD-дипломов, и программами профессиональной аспирантуры.

Используемые в настоящее время так называемые структурированные программы существенно увеличивают учебную нагрузку аспиранта. Однако они позволяют обеспечить получение компетенций не только для исследовательской работы, но и для определенной практической деятельности (включая производственную) как ответ на су-

ществующий тренд в подготовке специалистов высшей квалификации для динамично меняющегося рынка труда. При этом согласно исследованию Европейского совета по аспирантскому образованию, наиболее важными считаются исследовательские навыки (97%), также высока значимость таких компетенций как написание заявок на гранты при соблюдении исследовательской этики (82%) и педагогические навыки (45%), по [Hasgall A. et al. 2019].

Имеется множество примеров, свидетельствующих о существенной, но в разной степени выраженной дифференциации образовательных программ, используемых при подготовке аспирантов для ряда областей, относящихся к НЖ, включая медицину, биомедицину, фармакологию и т.д. [Mulvany M.J. 2013; Hasgall A. et al. 2019; Williams A. et al. 2019; Khanna P. et al. 2021; Humphreys H. et al. 2022].

Так, Williams A. et al. (2019) проанализировали две британские аспирантские образовательные программы (Медицинский факультет Кардиффского университета; Институт интегративной биологии Ливерпульского университета) и две аналогичные программы, принятые на факультете медицины и стоматологии Бергенского университета (Стокгольм). По оценкам этих авторов проанализированные программы предназначены, прежде всего, для подготовки аспирантов к работе в академических кругах (для осуществления научных исследований), но позволяют трудоустраиваться и за их пределами. Вместе с тем были отмечены и некоторые принципиальные различия в направленности программ, действующих в Великобритании и Скандинавии: в Великобритании образовательные программы направлены в первую очередь на обучение аспирантов проведению исследований с акцентом на освоение практических методов, а в Скандинавии основное внимание уделяется управлению проектами и публикациям статей. Как следствие, данные различия приводили к неполному признанию соответствующих диссертаций даже в таких близких европейских странах.

Особо стоит отметить, что за рубежом подготовка аспирантов для НЖ может проходить и по классическим программам аспирантура / doctorate, и по программам профессиональной аспирантуры, н-р, [Khanna P. et al. 2021].

Программы профессиональной аспирантуры обычно формируются с ориентацией на работающих профессионалов и обеспечивают подготовку в конкретной профессиональной сфере с присуждением после обучения соответствующей образовательной степени, н-р, по [Huisman J., Naidoo R. 2006; Potolea D. et al. 2012; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021]. Для обеспечения реализа-

ции таких программ обычно предусматривается привлечение опытных специалистов-практиков в качестве преподавателей и консультантов. Как следствие, выпускники профессиональной аспирантуры могут эффективно ориентироваться на неакадемические карьерные траектории и использовать с этими целями приобретенные практические навыки, включая умение работать в команде и решать комплексные задачи, связанные с действующим производством.

В итоге для завершения обучения на этапе doctorate обучающийся должен сдать один или несколько экзаменов (устных и/или письменных) по профессиональной проблематике, а также представить и защитить диссертационную работу. При этом составы защитных советов (комитетов) обычно непостоянны по количеству членов (от двух до десяти специалистов) и могут варьировать по персоналиям участникам. Более того, в некоторых университетах защиты проходят заочно, по результату рассмотрения работы специалистами по тематике диссертации [Hasgall A. et al. 2019].

Таким образом, из собранных материалов представляется очевидным, что в странах Запада организация обучения на уровне doctorate характеризуется широким разнообразием не только образовательных программ, но и правилам их освоения.

В целом, по многим признакам присуждаемые за рубежом степень «PhD» и подобные «докторские» дипломы, достаточно сложно сопоставлять с отечественными дипломами (см. раздел 8.3). Естественно, и отечественные ученые степени «кандидат наук», а также «доктор наук» от них существенно отличаются по содержанию.

### 9.2. Реформирование аспирантуры в России в XXI веке

После присоединения России к Болонской системе в 2003 г. (см. главу 8) и почти десятилетнего организационного периода практическое реформирование аспирантуры в нашей стране началось с принятия целого ряда нормативных документов и прежде всего Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации». Считается, что этот закон официально закрепил за аспирантурой статус третьей ступени в системе ВО, н-р, [Бедный Б.И. 2017; Караваева Е.В. с соавт. 2022] (глава 8).

Далее во исполнение Федерального закона № 273-ФЗ от 29.12.2012 «Об образовании в Российской Федерации» был разработан и принят целый набор Федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС). Эти ФГОС предназначались для реализации в организациях, осуществляющих подготовку аспирантов. В

частности, был издан приказ Министерства образования и науки РФ от 30.07.2014 г. № 884 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 19.06.01 Промышленная экология и биотехнологии (уровень подготовки кадров высшей квалификации)» [приказ от 30.07.2014 № 884].

Указанный ФГОС предусматривал получение образования по программе аспирантуры в «организациях высшего профессионального образования и научных организациях». При этом объем аспирантских программ был определен в размере 180-240 з.е. (зачетные единицы, см. главу 8) – то есть по 60 з.е. в год, на реализацию, которых отводилось три или четыре года соответственно. В ФГОС подчеркивалось, что по итогам обучения у аспирантов должны были быть сформированы три вида компетенций: универсальные компетенции, не зависящие от конкретного направления подготовки; общепрофессиональные компетенции, определяемые направлением подготовки; профессиональные компетенции, определяемые организацией самостоятельно в зависимости от направленности (профиля) программы аспирантуры. Для каждого вида компетенций (знаний, умений и навыков) в тексте ФГОС приводились развернутые описания отдельных составляющих.

Например, в соответствии с ФГОС по направлению подготовки 19.06.01 Промышленная экология и биотехнологии, программа аспирантуры должна состоять четырех блоков: Блок 1 «Дисциплины (модули)»; Блок 2 «Практики»; Блок 3 «Научные исследования»; Блок 4 «Государственная итоговая аттестация», при этом предусматривается как базовая, так и вариативная части программы, последняя из которых, формируется участниками образовательных отношений. На Блоки 2 и 3 отводится 201 з.е., которые предназначаются для выполнения научных исследований и практик, виды которых определяются организацией самостоятельно в рамках определенных ФГОС компетенций и основных правил. Иными словами, составление, наибольшей по объему и фактически по значению части аспирантской программы становилось практически прерогативой учреждения, в котором осуществляется обучение аспирантов. При этом для чисто образовательного Блока 1 «Дисциплины (модули)» предусматривалось 30 з.е., т.е. 12,5% программы. Однако у многих сотрудников образовательных и научных учреждений стало складываться мнение о возникновении некоторого перекоса от «науки» в пользу «образования», что было наиболее ощутимо в научных организациях.

Для иллюстрации мнимости подобного перекоса можно провести сравнение трудоёмкости программ аспирантуры, определенных ФГТ, действовавших до введения в действие первых редакций ФГОС для программ аспирантуры в 2014 г. (табл. 9.1.).

Таблица 9.1. Сравнительная характеристика архитектуры программ аспирантуры в соответствии с ФГТ (2011 г.) и ФГОС (2014 г.)

| **ФГТ 2011 г.** | | **ФГОС, 2014** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Наименование раздела** | **Трудоёмкость, з.е.** | **Наименование раздела** | **Трудоёмкость, з.е.** | |
| Образовательная составляющая, включая практики | 27 | Дисциплины (модули) | 30 | 30 |
| Кандидатские экзамены | 3 | Практики и научные исследования | 141 | 201 |
| Научно-исследовательская работа и подготовка диссертации к защите | 180 | Государственная итоговая аттестация | 9 | 9 |
| **Общий объем** | **210** | **Общий объем** | **180** | **240** |
| **Срок освоения, лет** | **≤ 3 (4)** | **Срок освоения, лет** | **3** | **4** |

Источник: [приказ от 16.03.2011 № 1365; приказ от 30.07.2014 № 871; приказ от 03.09.2014 № 1198]

В качестве примечания к таблице необходимо отметить, что приведенные материалы характеризуют общую структуру образовательных программ, определенных ФГТ или ФГОС. При этом данные по ФГОС приведены на примерах отдельных направлений подготовки, связанных с НЖ (06.06.01 Биологические науки и 30.06.01 Фундаментальная медицина), поскольку прочие ФГОС по иным направлениям подготовки имеют схожую архитектуру, отличающуюся сроком освоения с сохранением годового распределения в 60 з.е. (для очной формы обучения). ФГТ, утвержденные ранее в 2011 году, определяли общие требования к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования для обучающихся в аспирантуре (адъюнктуре) единым приказом. Предполагалось, что содержание самих программ должно быть основано, кроме ФГТ, на примерных основных образовательных программах данного уровня образования и программ кандидатских экзаменов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Важно отметить, что Блок 4 «Государственная итоговая аттестация» ФГОС описывал мероприятия по подготовке к сдаче и условия сдачи государственного экзамена, а также представление научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации), оформленной в соответствии с требованиями, устанавливаемыми Министерством образования и науки Российской Федерации.

По результатам представления научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы организация, реализующая программу, должна была давать заключение, о соответствии этой работы Положению о присуждении ученых степеней [постановление от 24.09.2013 № 842].

Параллельно разрабатывались и стали внедряться аналогичные содержанию ФГОС, регламентирующие обучение в аспирантуре и по другим наукам, включая НЖ, а также проводились соответствующие организационные мероприятия. Это позволило ряду авторов определить именно середину второй декады XXI как начало современного периода реформирования аспирантуры в России, н-р, [Бедный Б.И. 2017; Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Караваева Е.В. с соавт. 2022].

Важно отметить, что по отдельному приказу Минобрнауки России [приказ от 19.11.2013 № 1259] «лицам, успешно прошедшим государственную итоговую аттестацию, образовательная организация должна была выдать диплом об окончании аспирантуры (адъюнктуры), подтверждающий получение высшего образования по программе аспирантуры (адъюнктуры)».

Таким образом, по принятым нормативным документам (и по выше цитированному приказу Минобрнауки России) образование в аспирантуре должно заканчиваться выдачей соответствующего диплома – диплома об окончании аспирантуры с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь», статус которого и в настоящее время строго не определен. Как следствие, защита кандидатской диссертации (которая всегда считалась главной целью обучения в аспирантуре) оказалась вынесенной за рамки образовательной программы.

Защита диссертации на соискание ученой степени кандидата наук все также относится к сфере распространения Федерального закона № 127-ФЗ от 23.08.1996 «О науке и научно-технической политике» и соответствующего постановления Правительства РФ [постановление от 24.09.2013 № 842]. При этом условия для подготовки диссертации к защите не содержали и не содержат обязательного требова-

ния по освоению программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре).

В результате, начавшиеся реформы по выделению аспирантуры в отдельный уровень высшего образования (взамен действовавшего ранее послевузовского), фактически должны были обеспечить реформирование отечественной аспирантуры в зарубежную «doctorate». Они привели и к переносу отечественной аспирантуры из стадии «post-graduate degree» в стадию ВО («graduate degree»). Эти изменения оказались непростыми административными актами. В результате значимо поменялось отношение к существовавшим ранее итоговым целям образования в аспирантуре – защите кандидатской диссертации и получению ученой степени – кандидат наук, что вызвало целый поток критики, н-р, [Бедный Б.И. 2017; Марголин А.М., Мельников Р.М. 2018; Бекова С.К., Джафарова З.И. 2019].

О возникновении объективных проблем обучения на этапе аспирантуры, которые, по всей видимости, только усугубились реформами, в нашей стране наглядно показали соответствующие статистические данные, включающие сведения о защитах кандидатских диссертаций в РФ во второй декаде XXI века (Рис. 9.2., 9.3.).

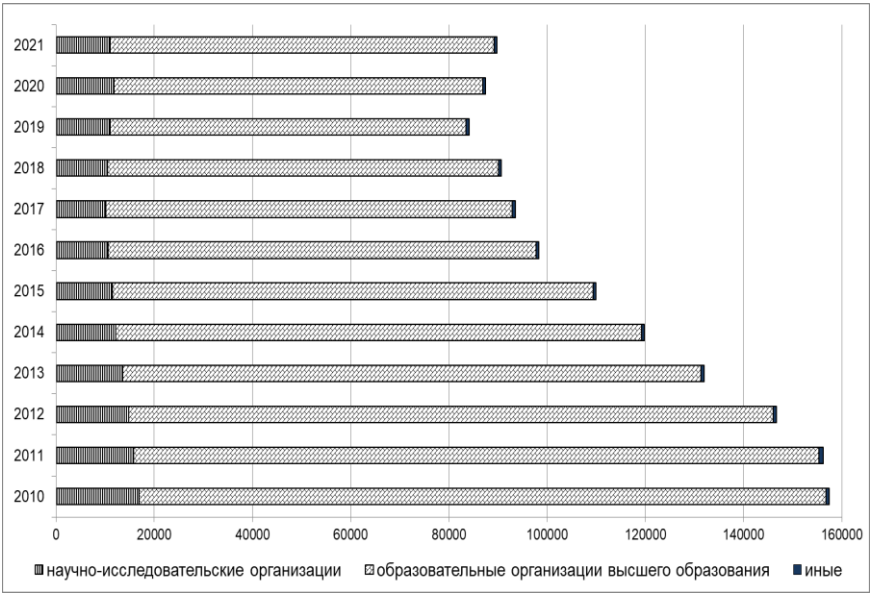



Рис. 9.2. Динамика численности аспирантов на конец отчетного года, 2010-2021, чел. по [Росстат]

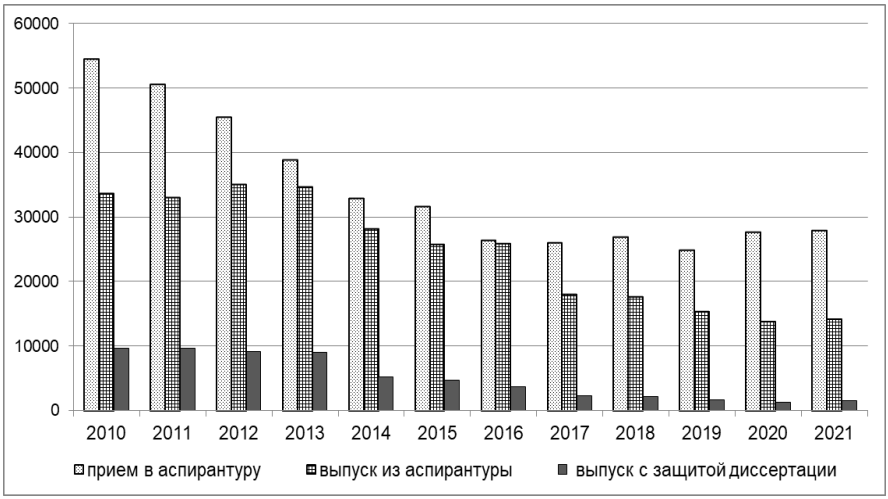



Рис. 9.3. Динамика показателей приема и выпуска аспирантов, 2010-2021, чел., по [Росстат]

Из приведенных данных однозначно следует, что за период 2010-2019 гг. постепенно, но уверенно снижалась численность аспирантов, достигнув уменьшения и в вузах (в 1,8 раз), и в научных организациях (в 1,5 раза), а число завершивших обучение – снизилось в 2,4 и в 2 раза соответственно. При этом в 2020 и 2021 годах указанная тенденция приостановилась.

Особенно обращает на себя внимание то, что в 2011 г. количество вузовских аспирантов, защитивших кандидатские диссертации, составляло более 30% от закончивших аспирантуру, а в 2020 г. это число уменьшилось до 8,9% (в 2021 – 11%). Та же тенденция наблюдалась и для аспирантов в научных организациях с уровнем защит 16,8% в 2010 г. и 7,3% в 2021 г.

Наиболее впечатляющим представляется итог второй декады XXI века в виде абсолютных показателей – количество выпущенных аспирантов с защитами кандидатских диссертаций. По данным Росстата в 2020 г. вузы дали 1052 таких аспиранта, а научно-исследовательские организации – 189, суммарно – 1241. При сравнении с 2011 г. (сумма – 9562) оказывается, что произошло почти восьмикратное снижение выпуска. Трудно предположить, что в 2011 г. система ВО России генерировала настолько избыточную подготовку кандидатов наук. Скорее можно думать, что условия, сложившиеся к концу второй декады XXI века (включая проходившее реформирова-

ние аспирантуры), привели к такой драматичной ситуации в подготовке высококвалифицированных научных кадров в нашей стране.

Кроме того, представляется важным отметить, что в недавнем обзоре Караваева Е.В. с соавт. (2022) акцентировали внимание на резком уменьшении (более чем в два раза) общего количества защищённых диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук на рубеже 2013 и 2014 гг. в России. В качестве одного из объяснений указывалось на существенные изменения в порядке присуждения учёных степеней (по [постановление от 24.09.2013 № 842]). Другим действующим фактором, вероятно, оказалось вступление в силу закона «Об образовании в Российской Федерации» [ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ], который перевёл программы аспирантуры из статуса «программ послевузовского образования» в статус «программ третьего уровня высшего образования».

В целом, ряд авторов, которые анализировали состояние аспирантуры во второй декаде XXI века в нашей стране, указывали на существование значительных и во многом кризисных проблем, н-р, [Бекова С.К., Джафарова З.И. 2019; Бедный Б.И. с соавт. 2021; Караваева Е.В. с соавт. 2022].

Таким образом, в конце второй и начале третьей декады XXI века сложились определенные предпосылки для пересмотра организационных решений в отношении аспирантуры в нашей стране. Подробно эти предпосылки были проанализированы в нескольких обзорах, опубликованных в указанный период, н-р, [Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021; Бедный Б.И., Рыбаков Н.В. 2022; Склярова Т.В., Малышев В.С. 2021].

Представленный системный анализ накопившихся материалов и результатов научных публикаций давал основания полагать, что повышение эффективности обучения в аспирантуре, в частности, может быть достигнуто благодаря созданию и внедрению интегрированных программ для второго и третьего этапов ВО типа «магистратура – аспирантура» [Бедный Б.И. с соавт. 2021; Касаткин П.И. с соавт. 2022]. Такие программы иногда характеризуют как «бесшовные образовательные траектории». Опыт профессиональной деятельности авторов настоящей монографии показывает, что защита кандидатской диссертации, а главное – продолжение научной карьеры наиболее вероятно в случае, если обучающийся начинает заниматься определенной научной тематикой на третьем или четвертом курсе бакалавриата или специалитета, продолжает тематику, н-р, в магистратуре и аспирантуре. Это позволяет осваивать новые методы, а также готовить публи-

кации, необходимые для защиты диссертации рационально во времени. Очевидно, что изменение темы исследований на каждом образовательном уровне заставляет обучающихся зачастую начинать исследования и освоение, н-р, лабораторных методов (которые особенно важны в НЖ) «с нуля».

Также был сделан вывод о необходимости ряда организационно-административных шагов для обеспечения модернизации аспирантуры в России и, в первую очередь, для выведения на новый уровень нормативного регулирования обучения аспирантов [Бекова С.К., Терентьев Е.А. 2020; Бедный Б.И. с соавт. 2021; Касаткин П.И. с соавт. 2022] и снижения избыточной бюрократической нагрузки. Кроме того, определенное внимание обращалось на вопросы, связанные с присуждением профессиональных степеней. Однако особый акцент делался на необходимость совершенствования программ подготовки научных и научно-педагогических кадров при обучении в аспирантуре, н-р, [Караваева Е.В. с соавт. 2022], появление которых стало результатом проведенных в 2021-2022 году очередных реформ организации процесса подготовки кадров высшей квалификации.

Отмечалось также, что одним из важных направлений в оптимизации процессов подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре может стать эффективное применение информационно-коммуникационных технологий [Склярова Т.В., Малышев В.С. 2021]. Эти технологии, очевидно, способны улучшить как проектирование образовательных программ в целом, так и отдельно взятых модулей или курсов.

Особо указывалось на существующие трудности в организации научного руководства аспирантами (в частности, при реализации программ профессиональной аспирантуры) и пути их преодоления [Склярова Т.В., Малышев В.С. 2021; Бедный Б.И. с соавт. 2021]. В изученных работах рассматривались также образовательные подходы, ориентированные на использование группового взаимодействия аспирантов и способов развития критического мышления в различных форматах обучения.

Некоторые из выдвигавшихся идей нашли отражение в появившемся в последних числах 2020 г. Федеральном законе [ФЗ от 30.12.2020 № 517-ФЗ], который внес изменения в действующий закон «Об образовании в РФ» [ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ]. Этот закон можно рассматривать, как начало новой фазы реформирования аспирантуры в нашей стране. Для обеспечения его реализации только в течение 2021 г. был выпущен еще целый ряд нормативных документов, в

частности (отдельно приказы в список литературы не включались по причине приведения полных реквизитов ниже):

- приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 24.02.2021 г. № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093»;
- Федеральный закон от 11.06.2021 г. № 170-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации» (вопросы государственной аккредитации образовательной деятельности);
- приказ Минобрнауки России от 05.08.2021 г. № 712 «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства образования и науки Российской Федерации и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в сфере высшего образования и науки и признании утратившими силу приказов Министерства образования и науки Российской Федерации от 22 апреля 2013 г. № 296 и от 22 июня 2015 г. № 607»;
- приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 06.08.2021 г. № 721 «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам высшего образования программам подготовки научных и научно педагогических кадров в аспирантуре»;
- приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 24.08.2021 г. № 786 «Об установлении соответствия подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре) научным специальностям, предусмотренным номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24 февраля 2021 г. № 118»;
- приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 20.10.2021 г. № 951 «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), усло-

виям их реализации, срокам освоения этих программ и особенностей отдельных категорий аспирантов (адъюнктов)»;

- постановление Правительства РФ от 30.11.2021 г. № 2122 «Об утверждении Положения о подготовке научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре)».

К наиболее значимым вводимым изменениям можно отнести ряд новаций, касающихся формирования аспирантских программ, которые стали обозначать как «программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре» в отличие от использованного в ФГОС определения – «программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре». Введение только одного нового слова «научных» свидетельствует о существенном изменении отношения к целям обучения.

Далее в отличие от имевшихся в ФГОС требований с достаточно жестким регламентом по содержанию и трудозатратам (оцениваемым в з.е., см. выше), новые аспирантские программы должны соответствовать федеральным государственных требованиям (ФГТ). Новые версии ФГТ сформулированы в недавнем приказе Министерства науки и высшего образования РФ [приказ 20.10.2021 № 951] и вступили в силу с 01.03.2022.

ФГТ предусматривают освоение программ аспирантуры каждым аспирантом по индивидуальному плану определенной конфигурации, который должен состоять из двух частей – индивидуального плана научной деятельности и индивидуального учебного плана. При этом сущностное составление аспирантских программ отнесено к прерогативе организаций, осуществляющих образовательную деятельность по подготовке аспирантов (вузы, научные организации и др.). Более того, «новые» программы аспирантуры не подлежат государственной аккредитации.

Принятые нормативные документы стали регламентировать только основной перечень компонентов, обязательных для аспирантских программ и без учета трудозатрат по компонентам в з.е. (табл. 9.2.). При этом предполагается, что организации, осуществляющие подготовку аспирантов, могут самостоятельно устанавливать трудозатраты, н-р, в з.е., с учетом условий, необходимых для успешного завершения работы над диссертационным исследованием [приказ от 20.10.2021 № 951; ФЗ от 29.12.2012 № 273-ФЗ; постановление от 30.11.2021 № 2122].

Таблица 9.2. Структура программы аспирантуры (адъюнктуры) в соответствии с ФГТ образца 2022 года

| № | **Наименование компонентов программы аспирантуры (адъюнктуры)** |
|---|---|
| 1 | *Научный компонент* |
| 1.1 | Научная деятельность, направленная на подготовку диссертации к защите |
| 1.2 | Подготовка публикаций и (или) заявок на патенты на изобретения, полезные модели, промышленные образцы, селекционные достижения, свидетельства о государственной регистрации программ для электронных вычислительных машин, баз данных, топологий интегральных микросхем |
| 1.3 | Промежуточная аттестация по этапам выполнения научного исследования |
| 2 | *Образовательный компонент* |
| 2.1 | Дисциплины (модули), в том числе элективные, факультативные дисциплины (модули) (в случае включения их в программу аспирантуры (адъюнктуры) и (или) направленные на подготовку к сдаче кандидатских экзаменов) |
| 2.2 | Практика |
| 2.3 | Промежуточная аттестация по дисциплинам (модулям) и практике |
| 3 | *Итоговая аттестация* |

Источник: [приказ от 20.10.2021 № 951]

Весьма важным представляется и то, что по Федеральному закону от 30.12.2020 № 517-ФЗ и по приказу Министерства науки и высшего образования РФ от 20.10.2021 № 951 успешным завершением программы аспирантуры считается, не сдача государственного экзамена (как было по ФГОС), а представление аспирантом на итоговую аттестацию диссертации, готовой к защите. Иными словами, защита кандидатской диссертации и по новым правилам вынесена за период обучения в аспирантуре.

Далее при успешном прохождении итоговой аттестации предусматривается выдача выпускнику свидетельства об окончании аспирантуры (адъюнктуры) и заключения о соответствии представленной диссертации критериям для кандидатских диссертаций [ФЗ от 23.08.1996 № 127-ФЗ].

Существовавшая ранее практика выдачи дипломов об окончании аспирантуры была отменена в отношении поступивших в аспирантуру, начиная с 2022 г. Стоит отметить также, что для лиц, поступивших в аспирантуру до 2022 г., были сохранены (при их согласии) условия обучения, ранее установленные соответствующими ФГОС. Иными

словами, действие ФГОС для аспирантуры в некоторых случаях фактически может продолжаться до истечения срока реализации программы. При этом вероятно, что с учетом внесения многократных «изменений» в соответствующие нормативные документы никто не сможет с уверенностью предсказать сохранятся ли новые условия обучения в аспирантуре через четыре года.

Например, в приказе, который ввел новую номенклатуру научных специальностей для защит кандидатских диссертаций [приказ от 24.02.2021 № 118], указывается, что в связи с его появлением признаются утратившими силу ранее изданные приказы в 2017 г. (от 23 октября № 1027), в 2018 г. (от 23 марта № 209). Более того, в середине 2022 г. появился новый приказ Министерства науки и высшего образования РФ (от 11 мая № 445), который внес изменения в новую номенклатуру научных специальностей [приказ от 24.02.2021 № 118]. В частности, новые изменения коснулись и области медицинских наук, т.е. НЖ. Соответственно, в указанном случае только за четыре года возникли принципиально новые условия (и они продолжают меняться) для функционирования организаций, осуществляющих подготовку аспирантов, в том числе к защитам диссертаций.

Так, вышеупомянутый приказ [приказ от 24.02.2021 № 118] радикально изменил шифры традиционных научных специальностей, относящихся к НЖ (включая биохимию, микробиологию и биотехнологию), которые сохранялись в начале XXI века и на протяжении многих десятилетий XX века.

В принятых шифрах первая цифра указывает область науки, вторая – группу специальностей, а третья – «наименование специальностей». Так, следующие первые цифры 1, 2, 3, 4 указывают в качестве областей «Естественные науки», «Технические науки», «Медицинские науки», «Сельскохозяйственные науки», соответственно. Как следствие, даже при самом поверхностном рассмотрении принятой номенклатуры в ней можно увидеть ряд сложностей. В частности, новая номенклатура содержит целый ряд специальностей, которые определяются как биотехнологические, но отнесены к разным научным областям (1.5.6 – биотехнология; 2.7.1 – биотехнология пищевых продуктов, лекарственных и биологически активных веществ; 3.4.1 – промышленная фармация и технология получения лекарств; 4.1.2 – селекция, семеноводство и биотехнология растений; 4.3.5 – биотехнология продуктов питания и биологически активных веществ). Соответственно, обучение в аспирантуре, н-р, биотехнологов должно осуществляться по разным программам в организациях, имеющих соот-

ветствующие лицензии, предусматривать подготовку диссертаций, относящихся к указанным четырем научным областям с защитами в различных диссертационных советах.

Новая номенклатура выделяет среди НЖ также десятки медицинских, сельскохозяйственных, ветеринарных специальностей и много других, н-р, связанных с изучением жизни в водоемах, и лесах. Как следствие, образование на этапе аспирантуры для подготовки кандидатов наук по соответствующим специальностям, можно будет осуществлять при вузах и научных организациях самого разного профиля.

Перечень новаций, характеризующих новую фазу реформирования аспирантуры, можно еще долго продолжать, однако представляется важным отметить, что каждый из вышеперечисленных нормативных документов, содержит множество новых или модифицированных требований, которые должны выполнять организации, осуществляющие подготовку аспирантов, перестраивая сложившуюся работу. Более того, как следует из перечисленных документов и ряда публикаций 2022 г. (н-р, [Караваева Е.В. с соавт. 2022; Касаткин П.И. с соавт. 2022]), процессы нормотворчества, очевидно, будут продолжаться. В целом, оценить результативность новой фазы реформирования аспирантуры удастся нескоро, и, очевидно, что множество организаций, осуществляющих образовательную деятельность, будут вынуждены работать в существующих условиях не один год.

При этом проводимые в нашей стране реформы научной и образовательной деятельности коснулись и институциональных вопросов организации деятельности научных организаций.

В результате отдельные научные организации были объединены в федеральные исследовательские центры. В том числе в 2014 г. было сформировано федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН, Центр) путем реорганизации Института биохимии им. А.Н. Баха РАН в форме присоединения к нему Института микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН и Центра «Биоинженерия» РАН.

Каждое научное учреждение, вошедшее в состав Центра, десятки лет до момента реорганизации занималось подготовкой аспирантов биологического профиля. С 1936 года в диссертационных советах, действующих на базе Институтов ФИЦ Биотехнологии РАН, защищено более 1,5 тысяч кандидатских и докторских диссертаций. Многолетний опыт, накопленный в Центре (и в составляющих его институтах), стал

фундаментом для организации обучения аспирантов в условиях идущих реформ, с учетом действовавших ранее академических традиций. Результаты реализации образовательной деятельности, полученные в период с 2015 г. по 2022 г., когда авторы настоящей монографии имели непосредственное отношение к образовательной деятельности ФИЦ Биотехнологии РАН, приводятся ниже в разделе 9.3.

### 9.3. Подготовка аспирантов в ФИЦ Биотехнологии РАН: компромисс традиций и реформ

В 2014-2015 гг. с началом активной фазы реформирования в РФ аспирантуры ФИЦ Биотехнологии РАН (в связи с реорганизацией) переоформил лицензии на осуществление образовательной деятельности в соответствии с ФГОС по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки. При этом была утверждена программа подготовки аспирантов, включавшая пять научных специальностей (профилей): биохимия; биотехнология (в том числе бионанотехнологии); микробиология, молекулярная биология; математическая биология и биоинформатика (все эти специальности реализовывались до реорганизации отдельно по Институтам, вошедшим в состав Центра). Представляется необходимым отметить, что функционирующие в ФИЦ Биотехнологии РАН два диссертационных совета обладают правами осуществления защит кандидатских (и докторских) диссертаций по первым трем из перечисленных научных специальностей.

Для решения указанных задач по подготовке научно-педагогических кадров в аспирантуре к формированию и последующей реализации образовательной программы были привлечены специалисты с опытом и научной и преподавательской деятельности, прежде всего ведущие научные сотрудники Центра.

Они же выступали впоследствии и в качестве преподавателей соответствующих учебных курсов на основе внутреннего совместительства. При составлении профильных программ подготовки аспирантов использовались материалы ряда монографий и периодических изданий, опубликованных сотрудниками Центра (н-р, [Шишкин С.С. 2016]), а также других публикаций отечественных и зарубежных авторов. Кроме того, информационной базой для составления программ послужили данные российских и зарубежных отраслевых ведомств, официальные аналитические материалы профильных научно-исследовательских институтов. Образовательная программа ежегодно дополнялась сведениями о новых знаниях в области НЖ: омиксных каскадах, синтетической биологии, метаболической инженерии, моле-

кулярном моделировании, достижениях микробиологии, генетической инженерии, а также результатами актуальных исследований ученых ФИЦ Биотехнологии РАН.

Стоит отметить, что внедрение вышеописанных реформ в условиях научной организации оказалось весьма болезненным и проходило с учетом огромного опыта работников по подготовке кадров. Не вызывает сомнения, что уровень подготовки и квалификации научных работников ФИЦ Биотехнологии РАН не требовал «стандартизации», особенно установленными ФГОС. Между тем, необходимость исполнения требований законодательства позволила, на наш взгляд, усилить систематизацию реализуемой образовательной деятельности: изменился подход и временные интервалы проведения аттестации, обязательной стала ежегодная отчетная конференция аспирантов ФИЦ Биотехнологии РАН и др.

Кроме того, с 2015 г. в ФИЦ Биотехнологии РАН для каждого профиля подготовки стали назначать общих научных руководителей (руководители профилей программы), которые регулярно корректируют содержание компонентов программы на предмет соответствия заявленным целям, актуальным достижениям науки и контролируют их выполнение.

При этом для лиц, поступивших в аспирантуру, были созданы условия, позволяющие им интегрироваться в коллективы соответствующих лабораторий через трудоустройство в лаборатории и группы ФИЦ Биотехнологии РАН. Как следствие, аспирантам открывался допуск к научному оборудованию.

Важно отметить, что с самого начала профильные программы были сориентированы на научно-исследовательскую деятельность в целях формирования у аспирантов компетенций, необходимых при выполнении диссертационных работ по утвержденной тематике и в дальнейшей профессиональной деятельности, а главным «проводником» в мир науки для молодых ученых всегда оставался «свой» научный руководитель.

С учетом требований ФГОС по объёму образовательной составляющей в программах предусматривался учебный курс «Педагогика высшей школы» и педагогическая практика, которые были нацелены на формирование у аспирантов педагогических компетенций. При этом регулярно проводившаяся модернизация профильных программ сопровождалась и значимыми изменениями их образовательной составляющей.

Среди этих изменений в контексте настоящей монографии можно особо отметить появление новой образовательной дисциплины «Биоэкономика», которая сориентирована на формирование у аспирантов системных представлений о практических приложениях проводимых научных исследований и возможностях их использования при подготовке диссертационных работ в области НЖ. Общая схема, отражающая методические аспекты учебного курса «Биоэкономика», приведена на Рис. 9.4.

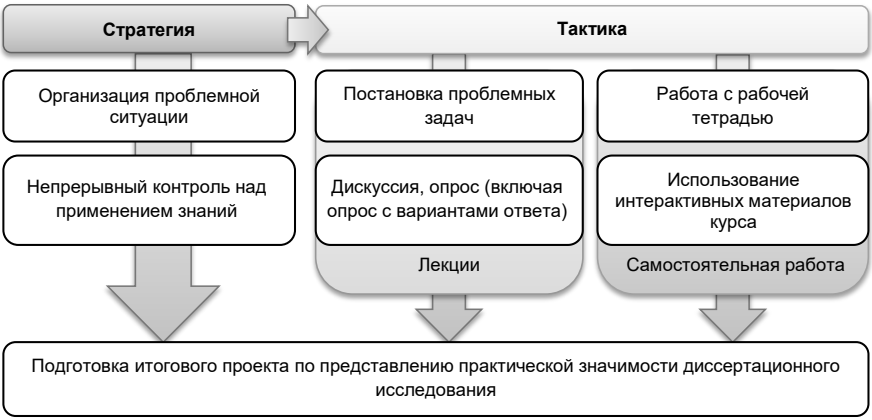



Рис. 9.4. Общая схема взаимоотношений тематики, рассматриваемой в рамках дисциплины «Биоэкономика»

В качестве примеров можно указать, что рамках этой дисциплины запланировано изучение следующих комплексных тем [Титова Е.С. 2021; Титова с соавт. 2020]:

- Молекулярная биология и биотехнологии – платформа биоэкономики. Общие представления о биоэкономике как области экономики, затрагивающей проблемы использования возобновляемого сырья и организации предприятий замкнутого цикла на основе привлечения инновационных технологий, создаваемых в области наук о жизни. Использование достижений биотехнологии в экономической деятельности.
- Основные понятия отраслевого менеджмента. Функции управления. Основные понятия менеджмента и эволюция менеджмента. Особенности отраслевого менеджмента. Основной объект управления – организация. Классификация видов организаций. Виды организационных структур. Рыночные рычаги и государственное регулирование деятельности организаций. Сущность и функции управления. Информационные системы для повышения эффек-

тивности управления.

- Управление основными и оборотными средствами организации. Понятие об основных средствах. Классификация видов основных средств. Обеспечение основными средствами. Амортизация основных средств. Анализ эффективности использования основных средств. Содержание и виды оборотных средств организации. Определение потребности организации в оборотных средствах. Эффективность использования оборотных средств организации.
- Персонал и трудовой коллектив с позиции управления. Наличие и использование трудовых ресурсов организации. Трудовые ресурсы и персонал организации. Трудовая деятельность и ее организация. Условия труда и охрана труда. Использование и развитие человеческого капитала организации. Социальная политика организации. Показатели наличия трудовых ресурсов и использования рабочего времени. Показатели производительности труда и трудоемкости производства. Показатели движения трудовых ресурсов.
- Управление интеллектуальной собственностью. Управление информационно-интеллектуальными ресурсами организации. Определение и классификация интеллектуально-информационных ресурсов организации. Экономика знаний и требования к управлению ими. Мониторинг элементов интеллектуальных ресурсов организации и влияния на них факторов окружающей среды и корпоративной культуры. Методы оценки стоимости интеллектуальных ресурсов. Объекты интеллектуальной собственности как составная часть интеллектуальных ресурсов организации.

Для обеспечения образовательного процесса по дисциплине «Биоэкономика» было подготовлено и опубликовано специальное учебно-методическое пособие (Рис. 9.5.).

С тем, чтобы в целом повысить эффективность образовательного процесса в аспирантуре и ввиду традиционного для Институтов Центра строго отбора кандидатов на поступление, ежегодно предпринимались мероприятия для целенаправленного отбора студентов, желающих продолжать образование в ФИЦ Биотехнологии РАН. В частности, удалось организовать регулярное взаимодействие со студентами, прежде всего, из нескольких вузов-партнеров, с которыми сложилось долговременное творческое научное сотрудничество. Таким студентам предоставлялась возможность выполнять различные работы (курсовые, квалификационные и др.), проходить практическую подготовку на базе научных подразделений ФИЦ Биотехнологии РАН. В ре-

зультате в Центре ежегодно выполняется более ста работ обучающимися из нескольких профильных вузов.

Рис. 9.5. Обложка учебно-методического пособия для дисциплины «Биоэкономика» [Титова Е.С. 2021]

Для интересующихся студентов осуществляются тематические экскурсии и мастер-классы с участием ведущих научных сотрудников ФИЦ Биотехнологии РАН, с тем, чтобы способствовать подготовке желающих к поступлению в аспирантуру к сдаче вступительных экзаменов по пяти выше отмеченным специальностям с определением у соискателей так называемых «входных» компетенций. Эти показатели были составлены, как с учетом использования компетентностно-ориентированного подхода, а также ряда общих требований, которые оцениваются как необходимые для формирования в перспективе компетенций выпускника аспирантуры.

Для изучения осведомленности студентов нескольких российских вузов о достижениях основных НЖ и перспективам использования этих достижений в практической деятельности (что существенно для продолжения обучения в аспирантуре) был проведен анонимный онлайн опрос с использованием специально разработанной анкеты. Использованная анкета была разработана для целей образовательной деятельности и с учетом задания проекта «Развитие технологий геномного редактирования для решения инновационных задач промышленных и пищевых биотехнологий», также ранее полученного опыта [Титова Е.С. 2020]. Эта анкета состояла из 15-ти вопросов и нескольких вариантов ответа на каждый из них. Она была размещена на сайте Центра (https://www.fbras.ru/education). Ниже в Приложении приводится полный текст использованной анкеты с предлагаемыми ответами.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни по [Mann H.B., Whitney D.R. 1947]. Анкетирование осуществлялось в 2022 г. среди бакалавров, магистров и обучающихся по программам специалитета в четырех российских вузах: двух московских и двух вузах других городов России. Перечень этих вузов, а также обобщенные сведения об участниках

анкетирования и количестве присланных анкет приведены ниже в табл. 9.3.

Таблица 9.3. Общие сведения об участниках анкетирования

| Наименование вуза (сокращенное)* | Всего анкет | Бакалавриат | Магистратура | Специалитет |
|---|---|---|---|---|
| Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) | 256 | 37 | 5 | 214 |
| Воронежский государственный университет инженерных технологий (ВГУИТ) | 44 | 29 | 11 | 4 |
| Новосибирский государственный университет (НГУ) | 101 | 74 | 17 | 10 |
| Российский государственный аграрный университет – Московская сельскохозяйственной академии им. К.А. Тимирязева (РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева) | 49 | 42 | 7 | 0 |
| Всего: | 450 | 182 | 40 | 228 |

В собранном представительном информационном массиве в первую очередь представлялось целесообразным рассмотреть результаты анкетирования по трем из задававшихся вопросов – №№ 3, 4 и 7. Варианты ответов на вопрос № 3 приведены в табл. 9.4.

Таблица 9.4. Варианты ответов на вопрос № 3
(значения ответов 1-7 приведены в приложении)

| Наименование вуза, n – количество заполненных анкет | Ответы бакалавров | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| РНИМУ им. Н.И. Пирогова, n=37 | 24 | 15 | 23 | 32 | 14 | 18 | 5 |
| ВГУИТ, n=29 | 14 | 13 | 18 | 19 | 8 | 15 | 1 |
| НГУ, n=74 | 59 | 30 | 54 | 62 | 31 | 57 | 12 |
| РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева, n=42 | 24 | 23 | 35 | 26 | 18 | 21 | 4 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Всего по видам ответа | 121 | 81 | 130 | 139 | 71 | 111 | 22 |
| Итого | 675, из них «другое» – 22 (~3,3%) | | | | | | |
| Наименование вуза, n – количество заполненных анкет* | Ответы студентов специалитета | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| РНИМУ им. Н.И. Пирогова, n=214 | 117 | 84 | 123 | 180 | 76 | 133 | 23 |
| ВГУИТ, n=4 | 4 | 0 | 3 | 4 | 2 | 3 | 0 |
| НГУ, n=10 | 7 | 3 | 5 | 6 | 4 | 7 | 1 |
| Всего по видам ответа | 128 | 87 | 131 | 190 | 82 | 143 | 24 |
| Итого | 785, из них «другое» – 24 (~3,1%) | | | | | | |
| Наименование вуза, n – количество заполненных анкет | Ответы магистров | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| РНИМУ им. Н.И. Пирогова, n=5 | 3 | 2 | 2 | 4 | 0 | 3 | 1 |
| ВГУИТ, n=11 | 4 | 2 | 4 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| НГУ, n=17 | 13 | 3 | 12 | 12 | 6 | 13 | 2 |
| РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева, n=7 | 6 | 3 | 5 | 4 | 4 | 4 | 0 |
| Всего по видам ответа | 26 | 10 | 23 | 22 | 12 | 22 | 6 |
| Итого | 121, из них «другое» – 6 (~4,9%) | | | | | | |

* от студентов, обучающихся на уровне специалитета в РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева анкет не было получено

Как видно из таблицы 9.4., общее количество ответов на данный вопрос составило:

– от бакалавров – 675,

– от обучающихся по программам специалитета – 785,

– от магистров – 121 (всего – 1581).

Подавляющее большинство участников анкетирования оценили включенные в анкету шесть дисциплин (1 – биоинформатика; 2 – биохимия; 3 – биотехнология; 4 – генетика (геномика); 5 – микробиология; 6 – молекулярная биология) как наиболее перспективные, и только менее 5% ответов были с указанием «другое». При этом видно, что среди бакалавров и студентов специалитета наибольшей популярностью пользовалась дисциплина № 4 «генетика (геномика)». Кроме того, эту дисциплину в качестве наиболее перспективной отметили более половины магистров, принявших участие в анкетировании (22 из 40).

Таким образом, собранный представительный материал по вопросу № 3 (1581 ответ) свидетельствует о существовании значитель-

ного интереса и определенных предпочтений к генетической тематике у отечественных студентов в изученных выборках.

При ответах на вопрос № 4 в среднем в каждой анкете из РНИМУ содержалось 4-5 ответов (4,7); из ВГУИТ – около 4 ответов (4,3); из НГУ – по 5-6 ответов (5,45); из РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева – 3-4 ответа (3,44). Подробнее информация об ответах на вопрос № 4 приведена в табл. 9.5.

Таблица 9.5. Варианты ответов на вопрос № 4
(значения ответов 1-11 приведены в приложении)

| Наименование вуза, n – количество полученных ответов | Варианты ответов на вопрос № 4 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| РНИМУ им. Н.И. Пирогова, n=1213 | 109 | 41 | 199 | 61 | 261 | 79 | 220 | 40 | 129 | 25 | 49 |
| ВГУИТ, n=190 | 15 | 9 | 25 | 18 | 30 | 25 | 27 | 14 | 14 | 5 | 8 |
| НГУ, n=492 | 57 | 37 | 67 | 29 | 81 | 39 | 81 | 13 | 65 | 15 | 8 |
| РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева, n=169 | 19 | 8 | 28 | 8 | 32 | 14 | 22 | 3 | 22 | 2 | 11 |
| Всего по видам ответа | 200 | 95 | 319 | 116 | 404 | 157 | 350 | 70 | 230 | 47 | 76 |
| Итого | 2064, из них «ничего из вышеперечисленного» – 76 (~3,68%) | | | | | | | | | | |

Представляется важным отметить, что среди одиннадцати предлагаемых вариантов ответа на вопрос № 4 («Знания о каких современных методах / технологиях Вы получили в процессе обучения?») предусматривались два варианта ответов, непосредственно связанных с технологиями редактирования геномов: теоретические и/или практические аспекты (9 и 10). При этом из 182 бакалавров первый вариант выбрали 93 (51,1%) студента и 21 (8,8%) – второй. У студентов, обучающихся по программам специалитета (229) соответствующие результаты оказались – 85 (37,2%) и 18 (7,9%), а у магистров (40) – 21 (52,5%) и 6 (15,0%). Иными словами, можно констатировать, что в изученной выборке студентов от ~37% до ~52% в процессе обучения получили некоторые теоретические представления о технологиях редактирования геномов, и только от ~8% до ~15% приобрели

определенные практические навыки.

По вопросу № 7 («Какими новыми технологиями Вы хотели бы овладеть по результатам обучения?») предлагался в качестве варианта ответ – «Технологией «генные ножницы» (CRISPR-Cas9)». Этот вариант ответа оказался в 273 анкетах из 450 полученных.

Таким образом, частичный анализ анкет (по трем вопросам из пятнадцати), заполненных студентами четырех крупных российских вузов, свидетельствует о том, что многие из опрошенных студентов проявляют интерес к технологиям редактирования геномов, но очень немногие имеют опыт практической работы с использованием подобных технологий. При этом большинство анкетированных респондентов (~60%) выразили желание освоить технологию «Генные ножницы». Проведенный анализ дает основания выстраивать образовательную траекторию и осуществлять отбор поступающих соответствующим образом, поскольку осваивать программы аспирантуры по НЖ без владения современными методами не представляется возможным, а на их освоение требуется значительное время.

Работа с собранным информационным массивом будет продолжена в ближайшей перспективе, однако уже на данном этапе можно сделать заключение о том, что в отдельных ведущих вузах страны созданы условия подготовки квалифицированных кадров, способных к участию в биоэкономической деятельности.

В 2022 г. в связи с вступлением в силу ФГТ образца 2022 года в ФИЦ Биотехнологии РАН были разработаны и утверждены уже новые образовательные программы, а также получена обновленная лицензия на осуществление образовательной деятельности. Затем был осуществлен первый набор обучающихся на новые программы аспирантуры.

В целом, материалы, представленные в части III данной монографии, свидетельствуют о существовании в РФ (как и в других странах) ряда трудностей в организации ВО по дисциплинам, связанным с НЖ. Можно надеяться, что преодоление этих трудностей станет важным фактором для дальнейшего развития академических и прикладных исследований в различных секторах биоэкономики.

**Приложение к главе 9**
**Анкета**
**«Использование современных методов биологии в высшем образовании»**

[ФИЦ Биотехнологии РАН]

**1. На каком этапе высшего образования Вы находитесь? Выберите один вариант ответа из списка.**

– Бакалавриат
– Магистратура
– Специалитет
– Аспирантура

**2. По какому направлению подготовки Вы когда-либо обучались или обучаетесь в настоящее время?[1] Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– 06.03.01 Биология (бакалавриат)
– 06.04.01 Биология (магистратура)
– 06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика (специалитет)
– 06.06.01 Биологические науки (аспирантура)
– 19.03.01 Биотехнология (бакалавриат)
– 19.03.02 Продукты питания из растительного сырья (бакалавриат)
– 19.03.03 Продукты питания животного происхождения (бакалавриат)
– 19.04.01 Биотехнология (магистратура)
– 19.04.02 Продукты питания из растительного сырья (магистратура)
– 19.04.03 Продукты питания животного происхождения (магистратура)
– 19.06.01 Промышленная экология и биотехнологии (аспирантура)
– 35.03.04 Агрономия (бакалавриат)
– 35.04.04 Агрономия (магистратура)
– 35.06.01 Сельское хозяйство (аспирантура)
– 36.03.01 Ветеринарно-санитарная экспертиза (бакалавриат)
– 36.04.01 Ветеринарно-санитарная экспертиза (магистратура)
– Другое

**3. Какие дисциплины и знания в области наук о жизни представляются Вам наиболее перспективными сегодня? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Биоинформатика
– Биохимия
– Биотехнология
– Генетика (геномика)
– Микробиология
– Молекулярная биология
– Другое

[1] варианты ответа формируются в анкете, исходя из реализуемых организацией, осуществляющей образовательную деятельность, образовательных программ

**4. Знания о каких современных методах / технологиях Вы получили в процессе обучения? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Биоинформационный анализ с использованием общедоступных баз данных, методы вычислительной биологии (теоретические аспекты)
– Биоинформационный анализ с использованием общедоступных баз данных, методы вычислительной биологии (практические аспекты)
– Технологии изучения белков (электрофорез, масс-спектрометрия, ELISA и т.п.) (теоретические аспекты)
– Технологии изучения белков (электрофорез, масс-спектрометрия, ELISA и т.п.) (практические аспекты)
– Технологии изучения нуклеиновых кислот - полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, и т.п. (теоретические аспекты)
– Технологии изучения нуклеиновых кислот - полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, и т.п. (практические аспекты)
– Технологии ДНК-секвенирования, в том числе высокопроизводительного (теоретические аспекты)
– Технологии ДНК-секвенирования, в том числе высокопроизводительного (практические аспекты)
– Технологии редактирования геномов (теоретические аспекты)
– Технологии редактирования геномов (практические аспекты)
– Ничего из вышеперечисленного

**5. С чем связана (была связана) Ваша производственная практика или иной имеющийся опыт практической работы? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Промышленное производство биотехнологической продукции
– Лабораторное производство биотехнологической продукции
– Другое
– Ничего из вышеперечисленного

**6. На каком курсе основного обучения Вы впервые познакомились с деятельностью предприятий реального сектора экономики (вне зависимости от практической подготовки)? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– 1
– 2
– 3
– 4
– 5

**7. Какими новыми технологиями Вы хотели бы овладеть по результатам обучения? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Биоинформационным анализом с использованием специализированных баз данных
– Протеомными технологиями изучения белков (сочетанным использованием высокочувствительной жидкостной хроматографии)
– Молекулярными диагностическими технологиями

– Высокоэффективными технологиями секвенирования (Next-generation sequencing)
– Технологией «генные ножницы» (CRISPR-Cas9)
– Другое

**8. Какой вид деятельности Вы бы предпочли после завершения текущего этапа образования? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Продолжить образование в РФ
– Начать научно-исследовательскую деятельность в РФ
– Начать работу в промышленности, сельском хозяйстве или других сферах экономики РФ
– Начать собственную коммерческую деятельность в РФ
– Другое

**9. Считаете ли Вы необходимым совершенствование системы подготовки кадров по наукам о жизни? Выберите один вариант ответа из списка.**

– Да, считаю необходимым распространение использования новых биотехнологий в образовании
– Нет, считаю достаточным имеющийся уровень подготовки. Имеющиеся знания позволяют найти достойную работу и соответствовать предъявляемым к квалификации требованиям
– Нет, глубокие знания о современных методах биологии и биотехнологии необходимы только специалистам-исследователям

**10. Прибегали ли Вы к получению знаний, прохождению программ повышения квалификации вне учебного заведения, в котором Вы проходите подготовку, в том числе на коммерческой основе? Выберите один вариант ответа из списка.**

– Да, получал (-а) дополнительное образование в области наук о жизни, активно пользуюсь дополнительными общедоступными источниками
– Нет, не прибегал (-а)
– Другое

**11. Знакомы ли Вы с работой образовательных лабораторных онлайн симуляторов, например, LABSTER (https://www.labster.com/) и Onlabs (https://onlabs.com/)? Выберите один вариант ответа из списка.**

– Да, знаком (-а), использовали по месту обучения
– Да, знаком (-а), использую для самостоятельной подготовки
– Нет, не знаком (-а)

**12. Какие инструментальные методы исследования представляют для Вас потенциальный интерес прикладного характера (чему хотели бы научиться для эффективного проведения научных исследований)? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– криоэлектронная микроскопия

– ЯМР-спектроскопия
– рентгеноструктурный анализ
– методы биоинформационной обработки данных
– метаболическая инженерия
– редактирование генома
– культивирование клеток
– атомно-силовая микроскопия
– хроматографические методы исследования
– методы анализа генома
– создание нокаутных конструкций
– культивирование микроорганизмов
– выделение и характеристика белков и белковых комплексов
– протеомный анализ
– ничего из перечисленного

**13. Какое количество времени Вы считаете необходимым потратить на изучение интересующих теоретических аспектов интересующей области знаний (при проведении занятий 1 раз в неделю)? Выберите один вариант ответа из списка.**

– не более 6 недель
– от 6 до 12 недель
– от 12 до 20 недель
– более 20 недель

**14. С какими из перечисленных терминов Вы познакомились в процессе обучения в ВУЗе? Выберите один или несколько вариантов ответа из списка.**

– Frugal Innovation (Бережливые инновации)
– Environmental, health and safety, EHS (Охрана труда, окружающей среды и техника безопасности)
– NBIC-конвергенция
– Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP (Анализ опасности и критических контрольных точек)
– Technology Readiness Level, TRL (Уровень технологической готовности)
– Ни один из перечисленных

**15. Ваши пожелания и предложения по существу совершенствования образовательных и инструментальных практик в целях наиболее эффективной реализации научных исследований. Впишите ответ в поле ниже.**

_____
_____
_____
_____
_____

## Заключение

В современной экономике биоэкономика занимает особое место. Собранные и проанализированные многочисленные материалы, опубликованные по разным аспектам развития биоэкономики, дают основание считать, что этот вид деятельности уже распространился на самые разные отрасли и сектора экономики. Отмечается, что биоэкономика ориентирована на использование биологических ресурсов и биотехнологий, а также на организацию производства соответствующих биопродуктов и оказание определенных услуг, в частности в сфере образования, н-р, [Quinn J.C., Davis R. 2015; Aguilar A. et al. 2019; Титова Е.С. с соавт. 2020; Boyarov A. et al. 2021].

Более десяти лет назад Европейская комиссия определила биоэкономику, как деятельность, основанную на знаниях («Knowledge-Based Bio-Economy, KBBE»), которые предоставляются науками о жизни, по [Aguilar A. et al. 2010]. Далее биоэкономике, опирающейся на использование промышленных биотехнологий, стали отводить важные роли в стратегиях устойчивого развития общества, н-р, [Quinn J.C., Davis R. 2015; Aguilar A. et al. 2019; Hasselström L. et al. 2020]. Само устойчивое развитие обычно определяют как движение к обеспечению благополучия для всех, включая будущие поколения, за счет решения глобальных проблем, связанных с несправедливостью, неравенством, изменениями климата, ухудшением состояния окружающей среды и т.д., н-р, по [Caradonna J.L. 2014; Ghobakhloo M. 2019].

При определении места биоэкономики в современном обществе представляется важным отметить, что ещё в 1776 году Адам Смит сформулировал «парадокс ценностей», который заключается в постановке вопроса «почему, несмотря на то, что вода для человека намного полезнее, чем алмазы, цена алмазов намного выше цены воды?». Этот парадокс, как и понятия потребительской стоимости, ценности, многократно описаны в экономической литературе, в том числе в контексте теории предельной полезности. Однако в современном мире понятие «ценности», приобретает иное, особое значение, связанное не столько с понесенными в процессе производства затратами, сколько с вопросами обеспечения их доступности, н-р, продовольствием – то есть на передний план выходят вопросы обеспечения продовольственной безопасности. Несомненно, поддержание продовольственной безопасности является важнейшей составляющей устойчивого развития.

В 1996 году Римской декларацией [United Nations] были определены ключевые элементы обеспечения всемирной продовольственной безопасности, среди которых:

– физическая и экономическая доступность достаточного количества безопасной и питательной пищи;

– способность национальной продовольственной системы минимизировать влияние сезонных колебаний на обеспечение продовольствием и ее развитие в режиме расширенного воспроизводства (т.е. производства в увеличенных объемах) – как раз ввиду имеющихся прогнозов роста населения планеты.

По данным продовольственной и сельскохозяйственной организации (ФАО) ООН (https://www.fao.org/) на 2021 г. 828 млн. человек в мире, что почти в 6 раз больше населения России, страдают от голода. По данным Всемирного банка (https://data.worldbank.org/) острая нехватка продовольствия в мире возросла с 8,2% в 2015 году до 10,5% в 2019. Кроме того, по данным ООН (https://www.un.org/) к 2050 году население планеты увеличится на 2 млрд и составит 9,7 млрд. человек, что только усилит нехватку продовольствия во всем мире – иными словами снизит продовольственную безопасность. С учетом этого ФАО прогнозирует увеличение спроса на зерновые на 40%, мясо – более чем на 70%. Сведения о текущем предложении продукции животноводства (мясо) по странам мира в качестве примера представлены на Рис. И1. Также необходимо принять во внимание разнородность распределения потенциального роста населения по регионам мира, учесть структуру рациона питания и его калорийность, что вместе может существенным образом еще в большей степени усилить существующие продовольственные проблемы.

Очевидно, что существуют явные предпосылки существенных изменений в обеспечении продовольствием и сохранения продовольственной безопасности с учетом имеющихся прогнозов. При этом объем земельных ресурсов, как известно, фиксирован. Следовательно, возникает очевидное предположение о необходимости повышения эффективности и расширении возможностей сельскохозяйственного производства, достижение которых в настоящее время возможно, в том числе с использованием биотехнологического инструментария. Отдельные материалы, касающиеся данной проблематики, рассматривались в главах 2, 3 и 4 этой монографии.

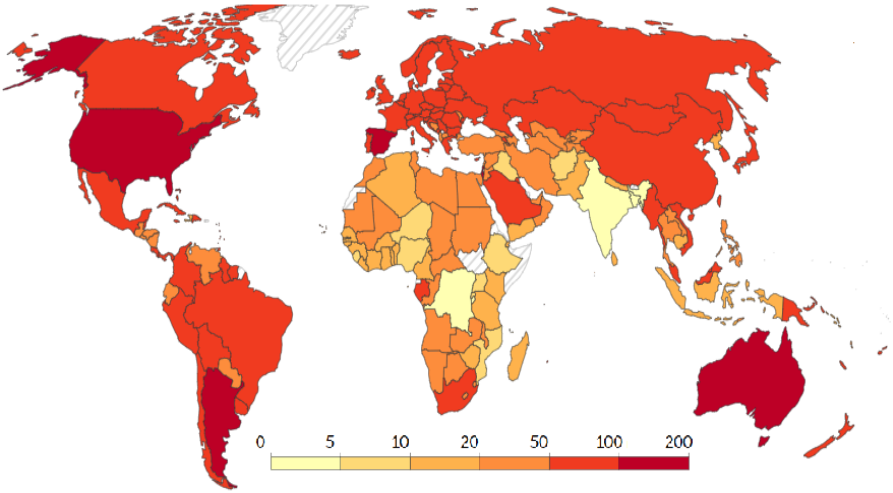



Рис. И1. Средний общий запас (предложение) мяса на человека, кг в год, 2019 [Our World in Data]

К числу достижений агробиотехнологий, направленных на повышение урожайности сельскохозяйственных культур и повышения их пищевой ценности, можно отнести получение высокоэффективных сортов риса. Ещё в начале 90-х годов XX века генетические модификации были применены к сорту посевного риса (*Oryza sativa*), который после произведенных трансформаций стал содержать повышенные количество β-каротина в эндосперме, из которого в организме человека образуется витамин А, по [Ye X. et al. 2000; Stokstad E. 2019]. Создание риса, обогащенного провитамином А (β-каротином), было обусловлено потребностями в витамине А во многих странах мира (особенно в странах Азии), дефицит которого вызывает соответствующий гиповитаминоз, способный приводить к летальным исходам.

Выведенный продукт получил название «золой рис» из-за ярко-желтого цвета рисовой крупы, обогащенной β-каротином. Примечательно, что коммерческое массовое использование «золотого риса» стало возможным только в 2021 году после разрешения правительства Филиппин [De Steur H. 2022].

Удачный опыт получения «золотого риса» стал мощным стимулом для развития метаболической инженерии (см. главу 7). Как следствие, в настоящее время имеющийся генетический инструментарий и другие биоинженерные подходы начали применять ко многим сельскохозяйственным культурам. Можно думать, что соответствующие

сектора агробиотехнологий получат дальнейшее развитие в ближайшей перспективе.

Для формирования биоэкономики – деятельности, основанной на знаниях, принципиальное значение сыграли грандиозные достижения НЖ, обеспечившие в XXI веке их переход в новый, так называемый постгеномный период развития, н-р, [Anderson N.G. et al. 2001; Примроуз С., Твайман Р. 2008; Шишкин С.С. 2016; Miladinovic D. et al. 2021]. Отличительными признаками этого периода стало появление целого спектра новых научных дисциплин, получивших общее название «омики». По некоторым оценкам общее количество «омик» в начале второй декады XXI века приблизилось к двум сотням, по [Grassmann J. et al. 2012]. Постоянно расширяющиеся знания, которые поставляют четыре наиболее развитые «омики»: геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, составляют научный фундамент биоэкономики (главы 5, 6 и 7). Схематически общие представления о научных и биотехнологических основах биоэкономики представлены на Рис. И2.

Рис. И2. Схема общих представлений о научном и биотехнологическом фундаменте биоэкономики, который составляют различные постгеномные дисциплины [Aguilar A. et al. 2019; Pellis A. et al. 2021; Thakur S. et al. 2022]

Важнейшим следствием идущих широким фронтом постгеномных исследований стало появление «больших данных» о геномах, генах, а также о продуктах их экспрессии у самых разных живых организмов (микробов, растений, животных), н-р, [Falony G. et al. 2015; Kim K.D. et al. 2020; Kobus R. 2020; Sayers E.W. et al. 2021, 2023]. Как результат, уже более двух десятилетий наблюдается постоянный рост различных всеохватывающих и общедоступных баз данных, которые фактически стали ключевыми источниками новых биологических и биотехнологических знаний. Таким образом, приобретение навыков работы с подобными информационными ресурсами в настоящее время рассматривается как существенное условие, которое необходимо выполнять при подготовке квалифицированных кадров для биоэкономики.

В целом, идущая в XXI веке глобализация рыночных отношений и растущие потребности в квалифицированных кадрах для разных секторов экономики при беспрецедентном росте научных знаний потребовали реформирования систем высшего образования в странах с разными технологическими укладами, включая РФ.

Некоторые материалы об особенностях развития высшего образования по НЖ, в том числе в условиях применения Болонской системы в РФ, приведены в главах 8 и 9. Обоснованный отказ РФ в 2022 г. от Болонской системы и предложения Президента России В.В. Путина по привлечению положительного опыта из традиционной отечественной системы высшего образования дают основания думать, что и задачи, связанные с подготовкой квалифицированных кадров для биоэкономики, получат адекватное решение.

В этом контексте отрадно отметить создание научных и научно-образовательных центров мирового уровня (НЦМУ и НОЦ МУ соответственно), которые объединяют ресурсы научных и образовательных организаций для совместной работы без образования юридического лица и осуществляют работы, в том числе в области биотехнологии.

Деятельность НЦМУ и НОЦ МУ организована в рамках национального проекта «Наука и университеты» и осуществляется на основе соответствующих постановлений Правительства РФ [постановления Правительства РФ от 30.04.2019 № 537, № 538], других документов высокого уровня и программ развития таких центров. Например, по инициативе Белгородской области создан НОЦ МУ «Инновационные решения в АПК» (https://ноц.рф/), который заявил о создании инновационных технологий микробиологического синтеза L-треонина;

ферментации соевого шрота; производства белкового сахарозаменителя и др. В целях создания безопасных, качественных, функциональных кормов и продуктов питания, разработки технологий переработки малоценного сельскохозяйственного сырья и отходов, достижения ускоренной селекции высокоурожайных и устойчивых сортов и гибридов растений и решения других задач создан НЦМУ «Агротехнологии будущего» (https://future-agro.ru/).

Использование биотехнологического инструментария, проиллюстрированного в настоящей работе, может позволить принципиальным образом изменить и расшить производственные возможности ввиду появления новых технологий производства фармпрепаратов, продуктов питания, топлива. Кроме того, с развитием биотехнологий стали доступны для использования в качестве сырья ресурсы, которые ранее относили к отходам производства. Таким образом, решаются не только экологические задачи, но и повышается эффективность производства, создается фундамент для развития промышленных симбиозов – объединений для достижения конкурентного преимущества через обмен материалами, побочными и другими продуктами с целью последующей переработки [Neves A. et al. 2020; Пастухов А.Л. 2021].

Завершая на этом нашу многолетнюю работу над монографией, мы хотели бы выразить надежду, что собранные материалы будут полезны для наших читателей и привлекут их внимание к активно развивающимся секторам современной биоэкономики.

## СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

### НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ


Федеральный закон от 23.08.1996 г. № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»

Федеральный закон от 26.03.2003 г. № 35-ФЗ «Об электроэнергетике»

Федеральный закон от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»

Федеральный закон от 30.12.2020 г. № 517-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» и отдельные законодательные акты Российской Федерации»

Указ Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»

Указ Президента РФ от 21.01.2020 г. № 20 «Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации»

Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней»

Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. № 326 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Охрана окружающей среды» на 2012-2020 годы»

Постановление Правительства РФ от 30.04.2019 г. № 537 «О мерах государственной поддержки научно-образовательных центров мирового уровня на основе интеграции образовательных организаций высшего образования и научных организаций и их кооперации с организациями, действующими в реальном секторе экономики»

Постановление Правительства РФ от 30.04.2019 г. № 538 «О мерах государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня»

Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»

Постановление Правительства РФ от 30.11.2021 г. № 2122 «Об утверждении Положения о подготовке научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре)»

Распоряжение Правительства РФ от 13.11.2009 г. № 1715-р «Об Энергетической стратегии России на период до 2030 года»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 19.10.2004 г. № 100 «О группе по осуществлению Болонских принципов в России»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 16.03.2011 г. № 1365 «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования для обучающихся в аспирантуре (адъюнктуре)»

Приказ Министерства природных ресурсов и экологии РФ от 14.07.2013 г. № 298 «Об утверждении комплексной стратегии обращения с твердыми коммунальными (бытовыми) отходами в РФ»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 12.09.2013 г. № 1061 «Об утверждении перечней специальностей и направлений подготовки высшего образования»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 19.11.2013 г. № 1259 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре)»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 30.07.2014 г. № 871 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 06.06.01 Биологические науки (уровень подготовки кадров высшей квалификации»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 30.07.2014 г. № 884 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 19.06.01 Промышленная экология и биотехнологии (уровень подготовки кадров высшей квалификации)»

Приказ Министерства образования и науки РФ от 03.09.2014 г. № 1198 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина (уровень подготовки кадров высшей квалификации)»

Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 24.02.2021 г. № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. № 1093»

Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 20.10.2021 г. № 951 «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), условиям их реализации, срокам освоения этих программ с учетом различных форм обучения, образовательных технологий и особенностей отдельных категорий аспирантов (адъюнктов)»

Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 01.02.2022 г. № 89 «Об утверждении перечня специальностей и направлений подготовки высшего образования по программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры, программам ординатуры и программам ассистентуры-стажировки»

Постановление Губернатора Белгородской области от 25.04.2018 г. № 52 «Об утверждении схемы и программы развития электроэнергетики Белгородской области на 2019-2023 годы»

**НАУЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

Аборкина Е.О., Скоробогатова Т.Н. Подходы к определению сущности «инноваций» в отечественной и зарубежной науке. // В центре экономики. 2022. Т. 3. № 1. С. 12-18.

Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., Ситкин С.И. *Helicobacter pylori*. Стратегия выживания комменсального симбионта в популяции Homo sapiens. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 9 (193). С. 102-108. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-102-108

Акимова В.В. Инстиуциональный фактор развития возобновляемой энергетики в Белокородской области. // Вестник Московского университета. Серия 5. География. 2017. № 6. С. 18-24.

Ананьин О.И. Экономические онтологии и экономические институты. // Федерализм. 2013. № 1 (69). С. 75-100.

Аренс Ю.А., Каткова Н.А., Халимон Е.А., Брикошина И.С. Пятая промышленная революция – инновации в области биотехнологий и нейросетей. // E-Management. 2021. Т. 4. № 3. С. 11-19.

Асканова О.В., Казанцева Ю.В. Смена образовательной парадигмы – неизбежная необходимость в условиях противостояния с Западом. // Kant. 2022. № 2 (43). С. 211-215.

Асташова Н.А., Бондырева С.К., Попова О.С. Ресурсы геймификации вобразовании: теоретический подход. // Образование и наука. 2023. Т. 25. № 1. С. 15-49.

Баев А.А. Программа «Геном человека»: ее возникновение, содержание и развитие. // Итоги науки и техники. Сер. Геном человека, 1990. Т. 1. С. 4-33.

Барбашин М.Ю. Институты Высшего Образования и Социальные Дилеммы (Компаративный Анализ Российской и Американской Систем). // Педагогика и просвещение. 2013. № 2 (10). С. 151-158.

Бедный Б.И. Новая модель аспирантуры: pro et contra // Высшее образование в России. 2017. № 4 (211). С. 5-16.

Бедный Б.И., Бекова С.К., Рыбаков Н.В. с соавт. Профессиональная аспирантура: мировой опыт и российский контекст. // Высшее образование в России. 2021. Т. 30. № 10. С. 9-21. https://doi.org/10.31992/0869-3617-2021-30-10-9-21

Бедный Б.И., Рыбаков Н.В. Трансформационные процессы в современной российской аспирантуре. Нижний Новгород: Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского. 2022. 139 с.

Бекмурзаева Р.Х. Концептуальные основы стратегии биоэкономики. // Вестник научной мысли. 2021. № 6. С. 56-59.

Бекова С.К., Джафарова З.И. Кому в аспирантуре жить хорошо: связь трудовой занятости аспирантов с процессом и результатами обучения. // Вопросы образования. 2019. № 1. С. 87-108. https://doi.org/10.17323/1814-9545-2019-1-87-108

Бекова С.К., Терентьев Е.А. Аспирантское образование: международный опыт и возможности его применения в России. // Высшее образование в России. 2020. Т. 29. № 6. С. 51-64. https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-6-51-64

Белл Д. Грядущее постиндустриальное общество. Опыт социального прогнозирования. / М.: Academia, 2004. 944 с.

Белоглазов А.В. Энергетическая политика России в центральной Азии в начале XXI века (2000-2007 гг.) // Ученые записки Казанского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. 2008. Т. 150. № 7. С. 219-232.

Белоусова С.С. Характеристики профессионального выгорания административно-управленческого персонала российских образовательных организаций в условиях внедрения инновационных технологий. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2021. Т. 18. № 1. С. 194-216. http://dx.doi.org/10.22363/2313-1683-2021-18-1-194-216

Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биохимия. М.: Изд-во Медицина. 1998. С. 478-498.

Бобылев С.Н., Кирюшин П.А., Кудрявцева О.В. и др. Биоэкономика в России, перспективы развития. М.: Издательство Проспект, 2017. 176 с.

Бодрунов С.Д. Грядущее. Новое индустриальное общество: перезагрузка. Монография. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. СПб.: ИНИР им. С.Ю. Витте, 2016. 312 с.

Бодрунов С.Д. Ноономика. Монография. М.: Культурная революция, 2018. 432 с.

Бодрунов С.Д. Ноономика и ноосфера: взаимосвязь и различия концепций. // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2022. № 1. С. 7-31. http://dx.doi.org/10.52180/2073-6487_2022_1_7_31

Бондарчук Н.В., Титова Е.С. Перспективы возобновляемой энергетики как одного из направлений устойчивого развития некоторых регионов Юга России. // Юг России: экология, развитие. 2017. № 4. С. 12-31. https://doi.org/10.18470/1992-1098-2017-4-12-31

Булатов А.С. с соавт. Экономика: Учебник / под ред. д-ра экон. наук, проф. А.С. Булатова. 5-е изд. стереотипн. М.: Магистр: ИНФРА-М, 2012. 896 с.

Варфоломеев С.Д., Ефременко Е.Н., Крылова Л.П. Биотоплива. // Успехи химии. 2010. Т. 79. № 6. С. 544-564.

Васильев Р.А., Черникович В.Ю., Евтеева М.А., с соавт. Синтетическая биология. Современное состояние и применение. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. № 39 (1). С. 18-30. https://doi.org/10.17116/molgen20213901118

Герцик Ю.Г., Петренко Е.С., Притворова Т.П. Развитие биоэкономики и биотехнологий в странах Евразийского экономического союза как перспективное направление научно-производственной интеграции. // Экономика Центральной Азии. 2022. Т. 6. № 1. С. 47-64.

Гинс М.С., Романова Е.В., Плющиков В.Г. и др. Функциональные продукты питания из растительного сырья. // М.: РУДН, 2017. 148 с.

Глазьев С.Ю. Рывок в будущее. Россия в новых технологическом и мирохозяйственном укладах. // М.: Изд-во «Книжный мир». 2018. 768 с.

Глазьев С.Ю., Харитонов В.В. (ред.). Нанотехнологии как ключевой фактор нового технологического уклада в экономике. // М.: Изд-во «Тровант». 2009. 304 с.

Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке. // Биохимия. 2002. Т. 67. С. 1341-1359.

Гордеева И.В. Биоэкономика как одно из стратегических направлений устойчивого развития. // Научное обозрение. Экономические науки. 2019. № 1. С. 16-21. URL: https://science-economy.ru/ru/article/view?id=990

Горошко Н.В., Пацала С.В. Емельянова Е.К. Рынок COVID-19-вакцин как новый сегмент мирового вакцинного рынка. // Вестник Кемеровского государственного университета. Серия: Политические, социологические и экономические науки. 2021. Т. 6. № 2. С. 178-190. https://doi.org/10.21603/2500-3372-2021-6-2-178-190

Гохберг Л.М., Озерова О.К., Саутина Е.В. и др. Образование в цифрах: 2021: краткий статистический сборник / Л.М. Гохберг, О.К. Озерова, Е.В. Саутина и др.; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: НИУ ВШЭ, 2021. С. 65.

Григорьева А.В., Терентьев Е.А. Научное руководство аспирантами: систематический обзор подходов к концептулизации и эмпирическому анализу. // Университетское управление: практика и анализ. 2021. Т. 25. № 1. С. 49-61.

Гринин Л.Е. Кондратьевские волны, технологические уклады и теория производственных революций. // Кондратьевские волны: аспекты и перспективы / под

ред. А.А. Акаева, Р.С. Гринберга, Л.Е. Гринина, А.В. Коротаева, С.Ю. Малкова. Волгоград: Учитель, 2012. С. 222-262.

Гринин Л.Е. Динамика кондратьевских волн в свете теории производственных революций // Кондратьевские волны: Палитра взглядов / отв. ред. Л.Е. Гринин, А.В. Коротаев, С.Ю. Малков. Волгоград: Учитель, 2013. С. 31-83.

Емелин С.М., Исламов В.В. Проблемы современного образования или война за умы. // Уфимский гуманитарный научный форум. 2022. № 2 (10). С. 142-148. http://dx.doi.org/10.47309/2713-2358_2022_2_142_148

Жупарова А.С., Исатаева Г.Б., Нусюпаева А.А. Наукоемкая экономика: аналитический обзор литературы. // Вестник РУДН. Серия: Экономика. 2020. Т. 28. № 4. 713-727. http://dx.doi.org/10.22363/2313-2329-2020-28-4-713-727

Зайченко В.М., Соловьев Д.А., Чернявский А.А. Проблемы и перспективы развития российской биоэнергетики. Часть 1. // Окружающая среда и энерговедение. 2021. № 4 (12). С. 35-55. http://doi.org/10.24412/2658-6703-2021-4-3-35-55

Зайченко В.М., Соловьев Д.А., Чернявский А.А. Проблемы и перспективы развития российской биоэнергетики. Часть 2. // Окружающая среда и энерговедение. 2022. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-i-perspektivy-razvitiya-rossiyskoy-bioenergetiki-chast-2

Золкина А.В., Ломоносова Н.В., Петрусевич Д.А. Оценка востребованности применения геймификации как инструмента повышения эффективности образовательного процесса. // Science for Education Today. 2020. Т. 10. № 3. С. 127-143. http://dx.doi.org/10.15293/2658-6762.2003.07

Капустина Т.П., Суржик Ю.А. Биогаз – перспективный источник энергии. // International Electronic Scientific Journal “Science Online” 2018. http://dx.doi.org/wp-content/uploads/2018/12/Kapustina-Surzhik.pdf

Караваева Е.В., Костенко О.А., Маландин В.В., Мосичева И.А. Программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре как базовый инструмент укрепления кадрового потенциала российской науки // Высшее образование в России. 2022. Т. 31. № 1. С. 9-23. http://dx.doi.org/10.31992/0869-3617-2022-31-1-9-23

Карпова Н.В., Ядерец В.В., Овчинников А.И., Петрова К.С., Глаголева Е.В., Джавахия В.В. Патент № 2780228 C1 Российская Федерация, МПК C12N 1/14. Штамм *Penicillium chrysogenum* ВКМ F-4876D для получения биопрепарата для защиты сельскохозяйственных растений от фитопатогенных микроорганизмов, способ производства препарата: № 2021138340.

Касаткин П.И., Иноземцев М.И., Антюхова Е.А., Макарова А.А. Актуальные проблемы модернизации третьей ступени высшего образования и практики реформирования. // Высшее образование в России. 2022. Т. 31. № 1. С. 141-158. http://dx.doi.org/10.31992/0869-3617-2022-31-1-141-158

Кобылинская Е.Ю., Малкин В.Ю. Влияние твердых бытовых отходов на окружающую среду и возможные пути решения // Вестник Луганского государственного университета имени Владимира Даля. 2022. № 5 (59). С. 24-26.

Ковалев Л.И., Шишкин С.С., Ковалева М.А. с соавт. Протеомное изучение белков в образцах свинины и выработанных из нее мясных продуктах. // Всё о мясе. 2013. № 3. С. 32-34.

Ковалева М.А., Иванов А.В., Ковалев Л.И. с соавт. Протеомные технологии в исследованиях белкового состава образцов вареных колбасных изделий. // Всё о мясе. 2012. № 2. С. 48-52.

Ковальчук М.В., Нарайкин О.С., Яцисина Е.Б. Природоподобные технологии: новые возможности и новые вызовы. // Вестник Российской академии наук. 2019. Т. 89 (5). С. 455-465.

Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. // М.: Изд-во «Мир». 2000. 469 с.

Константинова Л.В. Проблемы развития магистратуры в условиях реформирования высшего образования. // Высшее образование в России. 2013. № 7. С. 30-36.

Константинова Л.В., Петров А.М., Штыхно Д.А. Переосмысление подходов к уровневой системе высшего образования в России в условиях выхода из Болонского процесса. // Высшее образование в России. 2023. Т. 32. № 2. С. 9-24. https://doi.org/10.31992/0869-3617-2023-32-2-9-24

Котова Н.С., Есенская Т.В. Образовательная безопасность как базовый компонент системы национальной безопасности России. // Государственное и муниципальное управление. Ученые записки. 2015. № 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/obrazovatelnaya-bezopasnost-kak-bazovyy-komponent-sistemy-natsionalnoy-bezopasnosti-rossii

Кудинов С.И., Кудинов С.С., Седова И.В. Роль ответственности в эмоциональном выгорании учителей на начальном этапе профессионализации. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2016. № 1. С. 26-41.

Кудрявцева О.В., Яковлева Е.Ю. Биотехнологические отрасли в России и в мире: типология и развитие. // Современные технологии управления. 2014. № 7 (43). С. 32-37.

Лаврова Н. А. Экономика знаний и факторы, ее определяющие. // Вестник Саратовского государственного социально-экономического университета. 2012. № 1 (40). С. 33-37. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ekonomika-znaniy-i-faktory-ee-opredelyayuschie

Лукоянова О.Л. Грудное молоко как эталонная модель для создания детских молочных смесей. // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11. № 4. С. 111-115.

Макконнелл К.Р., Брю С.Л. Экономикс: принципы, проблемы и политика. М.: ИНФРА-М, 1999. XXXIV. 974 с.

Максимцев И.А., Сулейманкадиева А.Э., Фомичева Н.М. с соавт. Теория и практика развития биоэкономики: инновации, цифровизация, трансформация. // СПб. Изд-во СПбГЭУ, 2019. 154 с.

Марголин А.М., Мельников Р.М. Пути повышения эффективности подготовки аспирантов // Высшее образование в России. 2018. Т. 27. № 12. С. 9-19. https://doi.org/10.31992/0869-3617-2018-27-12-9-19

Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. // Из-во «Мир». М. 1993. Т. 1. 381 с., Т. 2. 414 с.

Меньшиков В.В. Современные возможности клинической лабораторной аналитики. // Клин. лабораторная диагностика. 2000. № 3. С. 25-38.

Мецлер Д. Биохимия. // М. Изд-во «Мир». 1980. Т. 3. С. 182-315.

Михайлова О.П., Пещеров Г.И. Система высшего образования России: проблемы и пути решения // Тенденции развития науки и образования. 2020. № 65-3. С. 64-67.

Мухарямова Л.М., Жидяевский А.Г., Токранова К.П. Качество высшего образования в медицинских вузах России: представления и оценки студентов // Интеграция образования. 2020. Т. 24, № 2. С. 235-251. https://doi.org/10.15507/1991-9468.099.024.202002.235-251

Надточий Ю.Б. Инновации как основа экономического роста: сущность понятия «инновация». // Самоуправление. 2021. № 4 (126). С. 513-520.

Николаев А.Я. Биологическая химия. // Изд-во Высшая школа. Москва. 1989. 495 с.

Нго Т.Т., Ленхофф Г. (ред.) Иммуноферментный анализ. // Изд-во «Мир». М. 1988. С. 444.

Нуреев Р.М. Курс микроэкономики: Учебник для вузоа. 2-е изд., изм. М.: Норма, 2005. 576 с.

Нуреева М.П. Проблемы и последствия присоединения Российской Федерации к Болонскому процессу // Вестник МФЮА. 2016. № 4. С. 261-268.

Орлова Т.Н., Хаустов В.Н. Влияние пробиотика на химический состав мяса цыплят-бройлеров. // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2022. № 5 (211). С. 73-76.

Павлова О.Н. Экономика знаний. // СПб: Университет ИТМО, 2017. С. 123.

Пастухов А.Л. Модернизация промышленных комплексов на основе создания промышленных симбиозов. // Экономическая наука сегодня. 2021. № 13. С. 85-92.

Пипия Л.К., Дорогокупец В.С. Устойчивая биоэкономика: вопросы стратегии. // Наука за рубежом. 2019. № 84. С. 1-44.

Пожидаев В.М., Горин К.В., Ульянова Ю.В. с соавт. Современные технологии получения биодизельного топлива // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова. 2015. Т. 11, № 3. С. 20-39.

Примроуз С., Твайман Р. Геномика. Роль в медицине. // М.: Изд-во «БИНОМ. Лаборатория знаний» 2008. 277 с.

Ратнер В.А. Молекулярная генетика: принципы и механизмы. // Новосибирск. Изд-во «Наука». 1983. С. 256.

Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. NGS: высокопроизводительное секвенирование. // М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний. 2015. С. 232.

Ростовская Т.К., Скоробогатова В.И. Использование инструментов международного права в развитии академической мобильности. // Ежегодник российского образовательного законодательства. 2018. Т. 13. № 18. С. 136-153.

Руденко И.Р. Роль эффективного управления биоэкономикой в системе экономической безопасности государства. // Вестник НГИЭИ. 2020. № 7 (110). С. 72-82. https://doi.org/10.24411/2227-9407-2020-10065

Руденко И.Р., Бессонова Е.А. Управление инновационным развитием отраслей биоэкономики региона. Курск.: Изд-во Закрытое акционерное общество «Университетская книга», 2022. 193 с.

Рыбина Г.А., Костин С.В. Инновационный кластер в экономической теории: ретроспективный анализ. // Проблемы теории и практики управления. 2022. № 2. С. 74-87.

Рыков В.В. Обработка нечисловой информации. Управление знаниями. // М.: МФТИ, 2007. С. 163.

Самуэльсон П.А., Нордхаус В.Д. Экономика: пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ». 1997. 800 с.

Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиапьные маркеры. I. Традиционные и современные диагностические тест-программы, диагностическая специфичность // Лабораторная медицина. 1999. № 2. С. 16-23.

Свердлов Е.Д. Секвенирование геномов. // Геном человека / под ред. А.А. Баева. М.: Изд-во ВИНИТИ. (Итоги науки и техники). 1990. Т. 1. С. 60-87.

Скоробогатова Т.Н., Мараховская И.Ю. Аборкина Е.О. Инновация: деятельность и результат, ассоциация с услугой; инновация как основной фактор повышения эффективности. // Экономика строительства и природопользования. 2021. № 3 (80) С. 103-110. https://doi.org/10.37279/2519-4453-2021-3-103-110

Сидоров В.А., Кузнецова Е.Л., Болик А.В. Общая экономическая теория: учебник для студентов высших учебных заведений. // [Электронный ресурс]. 2017. С. 603. URL: http://201824.selcdn.ru/elit-050/index.html

Синицын А.П., Синицына О.А. Биоконверсия возобновляемой растительной биомассы на примере биотоплива второго поколения: сырьё, предобработка, ферменты, процессы, экономика. // Успехи биологической химии. 2021. Т. 61. С. 347-414.

Склярова Т.В., Малышев В.С. Специфика подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре с применением средств информационно-коммуникационных технологий в России и за рубежом. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2021. Т. 18. № 1. С. 153-173. http://dx.doi.org/10.22363/2313-1683- 2021-18-1-153-173

Сметанин А.В., Сметанина Л.М. Формирование нового индустриального общества (НИО 2): возможности и ограничения. // Научные труды Вольного экономического общества России. 2018. Т. 210. № 2. С. 422-439.

Сулейманова А.Р., Матушанский Г.У. Организация послевузовского образования в Европе в контексте болонского процесса. // Вестник Казанского государственного энергетического университета. 2012. № (13). С. 109-116.

Тикунова Н.В., Морозова В.В. Фаговый дисплей на основе нитчатых бактериофагов: применение для отбора рекомбинантных антител. // Acta Naturae. 2009. Т. 1. № 3. С. 22-31.

Титова Е.С. Анализ инновационных подходов к созданию и использованию альтернативных источников энергии на примере биотоплива. // Российский экономический интернет-журнал. (электронное издание) 2017. № 1. С. 15. URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29287993

Титова Е.С. Совершенствование управления основными параметрами инновационными процессами по созданию и использованию альтернативных источников энергии. // дисс. соиск. уч. ст. канд. наук. М.: 2017. 165 с.

Титова Е.С. Установление «обратной связи» в высшей школе на примере обучения наукам о жизни // Научный альманах. 2020. № 10-1 (72). С. 72-76. URL: https://ukonf.com/doc/na.2020.10.01.pdf

Титова Е.С. Отраслевой менеджмент (биоэкономика) : РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ (учебно-методическое пособие); Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук. М.: ВАШ ФОРМАТ, 2021. 110 с.

Титова Е.С., Бондарчук Н.В., Романова Е.В. Экономические аспекты культивирования некоторых растений, используемых в качестве сырья при производстве биотоплива // Международный сельскохозяйственный журнал. 2017. № 1. С. 54-61.

Титова Е.С., Сивак Е.Д. Анализ нормативно-правового регулирования производства биотоплива в России и мире. // Интернет-журнал «Отходы и ресурсы». 2020. № 1. URL: https://resources.today/PDF/04ECOR120.pdf

Титова Е.С., Шишкин С.С., Крицкий М.С., Камионская А.М. Цифровизация и «-омики» – новые подходы к подготовке научных кадров // Высшее образование сегодня. 2020. 10. С. 28-33.

Толкачев С.А., Тепляков А.Ю., Нормова Ю.В. Планирование и промышленная политика в эпоху перехода к НИО.2. // Экономическое возрождение России. 2021. № 3 (69) С. 72-81. https://doi.org/10.37930/1990-9780-2021-3-69-72-81

Уваров Д.А. Глобальный рынок моноклональных антител: продажи, цены, потребность. // Вестник РЭУ им. Г.В. Плеханова. 2021. Т. 18. № 2 (116). С. 64-76. http://dx.doi.org/10.21686/2413-2829-2021-2-64-76

Фёдоров М.В., Пешина Э.В. Современные концепции производства знаний. // Университетское управление: практика и анализ. 2012. № 3. С. 6-12.

Фирова И.П. Опыт участия России в Болонской системе и дальнейшее развитие Российской системы образования. // Глобальный научный потенциал. 2022. № 5 (134). С. 261-263.

Хмеленина В.Н., Бут С.Ю., Розова О.Н., Ошкин И.Ю., Пименов Н.В., Дедыш С.Н. Редактирование геномов метанотрофных бактерий: возможные мишени и доступный инструментарий. // Микробиология. 2022. Т. 91. № 6. С. 647-665. https://doi.org/10.31857/S0026365622600584

Чекмарев П.А., Смирнов А.А., Прахова Т.Я. Интродукция нетрадиционных масличных культур. // Достижения науки и техники АПК. 2013. № 7. С. 3-5.

Черемушкина А.М. Система образования в России. Стандарты нового уровня. // Наука и образование сегодня. 2019. № 12 (47). С. 79-80.

Черепанов В.Д., Черепанова Н.В., Широкова М.О. Цифровизация образования как контрвектор профессионального выгорания педагога высшей школы. // Человеческий капитал. 2022. Т. 2. № 5 (161). С. 179-184.

Чернуха И.М., Машенцева Н.Г., Вострикова Н.Л. с соавт. Образование биологически активных пептидов в мясном сырье под влиянием лизатов стартовых бактериальных культур. // Сельскохозяйственная биология. 2020. Т. 55. № 6. С. 1182-1203.

Чернуха И.М., Федулова Л.В., Котенкова Е.А. с соавт. Влияние автолиза на протеомно-пептидный профиль сердечной мышцы и аорты BOS TAURUS и SUS SCROFA. // Теория и практика переработки мяса. 2016. Т. 1. № 2. С. 4-9.

Шевелуха В.С., Калашникова Е.А., Кочичева Е.З. и др. Сельскохозяйственная биотехнология: Учебник / 3-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. Шк. 2008. 710 с.

Шишкин С.С. Новые возможности в аналитическом фракционировании белков. // Вопр. мед. химии, 1983. Т. 29. № 1. С. 10-17.

Шишкин С.С. От структурной геномики к функциональной: теоретические и прикладные аспекты. // Вестник РАМН. 2002. № 4. С. 11-16.

Шишкин С.С. Клиническая биохимия начала постгеномной эры в биологии человека. // М.: Изд-во РУДН. 2016. 616 с.

Шишкин С.С. Полиморфизм некоторых ферментов и регуляторных белков человека (Биомедицинские аспекты) // М.: Изд-во ВАШ ФОРМАТ. 2021. 584 с.

Шишкин С.С., Ковалев Л.И., Ковалева М.А. с соавт. Применение протеомных технологий для анализа мышечных белков сельскохозяйственных животных, используемых в мясной промышленности (обзор). // Прикл. биохимия и микробиол. 2014. Т. 50. № 5. С. 453-465.

Шишкин С.С., Ковалев Л.И., Ковалева М.А. Протеомные исследования мышечных белков человека и некоторых других позвоночных. // Биохимия 2004. Т. 69, № 11. С. 1574-1589.

Шишкин С.С., Ковалев Л.И., Пашинцева Н.В. с соавт. Протеомные базы данных в России. Биотехнологические аспекты. // Актуальная биотехнология. 2016. № 3 (18) С.42-47.

Шумилина М.А., Нефедова К.А., Золкин А.Л., Чистяков М.С. Институциональные предпосылки развития системы высшего образования в России в конвергенции с Болонской системой // Образование в России и актуальные вопросы современной науки : сборник статей IV Всероссийской научно-практической конференции, Пенза, 25-26 мая 2021 года. Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2021. С. 272-279.

Шумпетер Й. Теория экономического развития. // М.: Изд-во Директмедиа Паблишинг. 2008. С. 401.

Ярош О.Б., Кобечинская В.Г. Перспективы развития аквакультурного хозяйства в республике Крым на принципах биоэкономики. // Экономика строительства и природопользования. 2020. № 2 (75). С. 24-33.

Aamer Mehmood M., Shahid A., Malik S. et al. Advances in developing metabolically engineered microbial platforms to produce fourth-generation biofuels and high-value biochemicals. // Bioresour Technol. 2021. 337. 125510. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125510

Aba M.M., Le Roux G.A.C., Menezes B.C. Integrated ethanol and gasoline supply chain planning under environmental constraints: A case study of Brazil. // Comput Chem Eng. 2022. 164. 107875. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2022.107875

Abbott D.A., Zelle R.M., Pronk J.T., van Maris A.J. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for lactose/whey fermentation. // FEMS Yeast Res. 2009. V. 9 (8). P. 1123-1136. https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00537.x

Abobatta W.F. Jatropha curcas, a Novel Crop for Developing the Marginal Lands. // Methods Mol Biol. 2021. V. 2290. P. 79-100. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1323-8_6

Abrahamian P., Hammond R.W., Hammond J. Plant Virus-Derived Vectors: Applications in Agricultural and Medical Biotechnology. // Annu Rev Virol. 2020. V. 7. P. 513-535.

Akram F., Sahreen S., Aamir F. et al. An Insight into Modern Targeted Genome-Editing Technologies with a Special Focus on CRISPR/Cas9 and its Applications. // Molecular Biotechnology. 2023. V. 65. P. 227-242. https://doi.org/10.1007/s12033-022-00501-4

Adams M.D., Kelley J.M., Gocayne J.D. et al. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. // Science. 1991. V. 252 (5013). P. 1651-1656. https://doi.org/10.1126/science.2047873

Adams M.D., Dubnick M., Kerlavage A.R., et al. Sequence identification of 2,375 human brain genes. // Nature. 1992. V. 355 (6361). P. 632-634. https://doi.org/10.1038/355632a0

Adegboye M.F., Ojuederie O.B., Talia P.M., Babalola O.O. Bioprospecting of microbial strains for biofuel production: metabolic engineering, applications, and challenges. // Biotechnol Biofuels. 2021. V. 14 (1). P. 5. https://doi.org/10.1186/s13068-020-01853-2

Adhikari S., Nice E.C., Deutsch E.W., et al. A high-stringency blueprint of the human proteome. // Nat Commun. 2020. V. 11 (1). P. 5301. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19045-9

Aditiya H.B., Chong W.T., Mahlia T.M., et al. Second generation bioethanol potential from selected Malaysia's biodiversity biomasses: A review. // Waste Manag. 2016. V. 47. P. 46-61. https://doi.org/10.1016/j.wasman.2015.07.031

Ageel H.K., Harrad S., Abdallah M.A. Occurrence, human exposure, and risk of microplastics in the indoor environment. // Environ Sci Process Impacts. 2022. V. 24 (1). P. 17-31. https://doi.org/10.1039/d1em00301a

Aguilar A., Bochereau L., Matthiessen L. Biotechnology as the engine for the Knowledge-Based Bio-Economy. // Biotechnol Genet Eng Rev. 2010. V. 26. P. 371-388. https://doi.org/10.5661/bger-26-371

Aguilar A., Twardowski T., Wohlgemuth R. Bioeconomy for Sustainable Development. // Biotechnol J. 2019. V. 14 (8). e1800638. https://doi.org/10.1002/biot.201800638

Aguilar A., Patermann C. Biodiplomacy, the new frontier for bioeconomy. // N Biotechnol. 2020. V. 59. P. 20-25. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.07.001

Aguirre A., Eberhardt F., Hails G. et al. The production, properties, and applications of thermostable steryl glucosidases. // World J Microbiol Biotechnol. 2018. V. 34 (3). P. 40. https://doi.org/10.1007/s11274-018-2423-x

Ahmad A., W Hassan S., Banat F. An overview of microalgae biomass as a sustainable aquaculture feed ingredient: food security and circular economy. // Bioengineered. 2022. V. 13 (4). P. 9521-9547. https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2061148

Ahmed H.A., Altalhi A.A., Elbanna S.A. et al. Effect of Reaction Parameters on Catalytic Pyrolysis of Waste Cooking Oil for Production of Sustainable Biodiesel and Biojet by Functionalized Montmorillonite/Chitosan Nanocomposites. // ACS Omega. 2022. V. 7 (5). P. 4585-4594. https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06518

Aiello G., Fasoli E., Boschin G. et al. Proteomic characterization of hempseed (*Cannabis sativa L.*). // J Proteomics. 2016. V. 147. P. 187-196. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.05.033

Aikat J., Carsey T.M., Fecho K. et al. Scientific Training in the Era of Big Data: A New Pedagogy for Graduate Education. // Big Data. 2017. V. 5 (1). P. 12-18. https://doi.org/10.1089/big.2016.0014

Ajila V., Colley L., Ste-Croix D.T. et al. P-TarPmiR accurately predicts plant-specific miRNA targets. // Sci Rep. 2023. V. 13 (1). P. 332. https://doi.org/10.1038/s41598-022-27283-8

Alcalay M., Jereczek-Fossa B.A., Pepa M. et al. Biomedical omics: first insights of a new MSc degree of the University of Milan. // Tumori. 2021. V. 108. P. 6-11. https://doi.org/10.1177/03008916211047268

Alfaleh M.A., Alsaab H.O., Mahmoud A.B. et al. Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. // Front Immunol. 2020. V. 11. P. 1986. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986

Ali A., Naz A., Soares S.C. et al. Pan-genome analysis of human gastric pathogen H. pylori: comparative genomics and pathogenomics approaches to identify regions associated with

pathogenicity and prediction of potential core therapeutic targets. // Biomed Res Int. 2015. V. 2015. 139580. https://doi.org/10.1155/2015/139580

Alishah Aratboni H., Rafiei N., Garcia-Granados R. et al. Biomass and lipid induction strategies in microalgae for biofuel production and other applications. // Microb Cell Fact. 2019. V. 18 (1). P. 178. https://doi.org/10.1186/s12934-019-1228-4

Alvarenga L.M., Zahid M., Di Tommaso A. et al. Engineering venom's toxin-neutralizing antibody fragments and its therapeutic potential. // Toxins (Basel). 2014. V. 6 (8). P. 2541-2567. https://doi.org/10.3390/toxins6082541

Ambrus A. International Harmonization of Food Safety Assessment of Pesticide Residues. // J Agric Food Chem. 2016. V. 64. P. 21-29. https://doi.org/10.1021/jf505854w

Amer B., Baidoo E.E.K. Omics-Driven Biotechnology for Industrial Applications. // Front Bioeng Biotechnol. 2021. V. 9. 613307. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.613307

Amobonye A., Bhagwat P., Singh S., Pillai S. Plastic biodegradation: Frontline microbes and their enzymes. // Sci Total Environ. 2021. V. 759. 143536. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143536

Anagnostopoulos A.K., Katsafadou A.I., Pierros V. et al. Dataset of milk whey proteins of two indigenous greek goat breeds. // Data Brief. 2016. V. 8. P. 692-696. https://doi.org/1010.1016/j.dib.2016.06.038

Anastopoulos I., Omirou M., Stephanou C. et al. Valorization of agricultural wastes could improve soil fertility and mitigate soil direct N2O emissions. // J Environ Manage. 2019. V. 250. 109389. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109389

Anderson N. Making molecular catalogues. // Nature. 1979. V. 278. P. 122-123.

Anderson N.G., Anderson L. Molecular anatomy. // Behring Inst Mitt. 1979. V. 63. P. 169-210.

Anderson N.G., Anderson L. The Human protein index. // Clin Chem. 1982. V. 28. P. 739-748.

Anderson N.G., Matheson A., Anderson L. Back to the future: the human protein index (HPI) and the agenda for post-proteomic biology. // Proteomics. 2001. V. 1. P. 3-12.

Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. // Nature. 1981. V. 290 (5806). P. 457-465.

Andersson B.T., Lunden M., Lundgren S.M. Radiographers' academic development in Sweden: Towards and after a doctoral degree. // Radiography. 2020. V. 26. P. 275-281. https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.02.001

Andersson U., Dasí A., Mudambi R., Pedersen T. Technology, innovation and knowledge: The importance of ideas and international connectivity // J World Bus. 2016. V. 51. P. 153-162, https://doi.org/10.1016/j.jwb.2015.08.017

Andjelković U., Šrajer Gajdošik M., Gašo-Sokač D. et al. Foodomics and Food Safety: Where We Are. // Food Technol Biotechnol. 2017 V. 55. P. 290-307. https://doi.org/10.17113/ftb.55.03.17.5044

Angermayr S.A., Hellingwerf K.J., Lindblad P., de Mattos M.J. Energy biotechnology with cyanobacteria. // Curr Opin Biotechnol. 2009. V. 20. P. 257-263. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2009.05.011

Anisha G.S. Biopharmaceutical applications of α-galactosidases. // Biotechnol Appl Biochem. 2023. V. 70. P. 257-267. https://doi.org/10.1002/bab.2349

Ansorge W., Voss H., Wirkner U. et al. Automated Sanger DNA sequencing with one label in less than four lanes on gel. // J BiochemBiophys Methods. 1989. V. 20. P. 47-52. https://doi.org/10.1016/0165-022x(89)90080-8

Antoniêto A.C.C., Nogueira K.M.V., Mendes V. et al. Use of carbohydrate-directed enzymes for the potential exploitation of sugarcane bagasse to obtain value-added biotechnological products. // Int J Biol Macromol. 2022. V. 30. P. 456-471. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.186

Aponte-Ubillus J.J., Barajas D., Peltier J. et al. Molecular design for recombinant adeno-associated virus (rAAV) vector production. // Appl Microbiol Biotechnol. 2018. V. 102. P. 1045-1054. https://doi.org/10.1007/s00253-017-8670-1

Applehans W., Globe A., Laugero G. Managing knowledge: a practical webbased approach. // Addison Wesley Professional, 1999. P. 115.

Apweiler R., Bairoch A., Wu C.H., et al. UniProt: the Universal Protein knowledgebase. // Nucleic Acids Res. 2004. V. 32. P. D115-D119.

Araf Y., Akter F., Tang Y.D. et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. // J Med Virol. 2022. V. 94. P. 1825-1832. https://doi.org/10.1002/jmv.27588

Arend D., Psaroudakis D., Memon J.A. et al. From data to knowledge – big data needs stewardship, a plant phenomics perspective. // Plant J. 2022. V. 111. P. 335-347. https://doi.org/10.1111/tpj.15804

Arias D.M., Ortíz-Sánchez E., Okoye P.U. et al. A review on cyanobacteria cultivation for carbohydrate-based biofuels: Cultivation aspects, polysaccharides accumulation strategies, and biofuels production scenarios. // Sci Total Environ. 2021. V. 794. 148636. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148636

Armand E.J., Li J., Xie F. et al. Single-Cell Sequencing of Brain Cell Transcriptomes and Epigenomes. // Neuron. 2021. V. 109. P. 11-26. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.12.010

Arora K., Kumar P., Bose D. et al. Potential applications of algae in biochemical and bioenergy sector. // 3 Biotech. 2021 V. 11. P. 296. https://doi.org/10.1007/s13205-021-02825-5

Arzami A.N., Ho T.M., Mikkonen K.S. Valorization of cereal by-product hemicelluloses: Fractionation and purity considerations. // Food Res Int. 2022. V. 151. 110818. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110818

Asada K., Kaneko S., Takasawa K. et al. Integrated Analysis of Whole Genome and Epigenome Data Using Machine Learning Technology: Toward the Establishment of Precision Oncology. // Front Oncol. 2021. V. 12. 666937. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.666937

Aswathi Mohan A., Robert Antony A., Greeshma K. et al. Algal biopolymers as sustainable resources for a net-zero carbon bioeconomy. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt B). 126397. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126397

Atiwesh G, Parrish CC, Banoub J, Le TT. Lignin degradation by microorganisms: A review. // Biotechnol Prog. 2022. V. 38. e3226. https://doi.org/10.1002/btpr.3226

Auffray C., Imbeaud S., Roux-Rouquié M., Hood L. From functional genomics to systems biology: concepts and practices. // C R Biol. 2003. V. 326. P. 879-892. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2003.09.033

Ayub H.M.U., Ahmed A., Lam S.S. et al. Sustainable valorization of algae biomass via thermochemical processing route: An overview. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt B). 126399. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126399

Ayuso E., Mingozzi F., Bosch F. Production, purification and characterization of adeno-associated vectors. // Curr Gene Ther. 2010. V. 10. P. 423-436. https://doi.org/10.2174/156652310793797685

Azevedo R., Lopes J.L., de Souza M.M. et al. Synechococcus elongatus as a model of photosynthetic bioreactor for expression of recombinant β-glucosidases. // Biotechnol Biofuels. 2019. V. 12. P. 174. https://doi.org/10.1186/s13068-019-1505-9

Aziz M.M.A., Abdullah B., Shokravi Z. et al. Two-stage cultivation strategy for simultaneous increases in growth rate and lipid content of microalgae: a review. // Renew Sustain. Energy Rev. 2020. V. 119. 109621. https://doi.org/10.1016/j.rser.2019.109621

Azócar L., Ciudad G., Heipieper H.J., Navia R. Biotechnological processes for biodiesel production using alternative oils. // Appl Microbiol Biotechnol. 2010. V. 88. P. 621-636. https://doi.org/10.1007/s00253-010-2804-z

Azubuike C.C., Allemann M.N., Michener J.K. Microbial assimilation of lignin-derived aromatic compounds and conversion to value-added products. // Curr Opin Microbiol. 2022. V. 65. P. 64-72. https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.10.014

Baba T., Ara T., Hasegawa M. et al. Construction of Escherichia coli K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection. // Mol Syst Biol. 2006. V. 2. 2006.0008. https://doi.org/10.1038/msb4100050

Babu K., Kathiresan V., Kumari P. et al. Coordinated Actions of Cas9 HNH and RuvC Nuclease Domains Are Regulated by the Bridge Helix and the Target DNA Sequence. // Biochemistry. 2021. V. 60. P. 3783-3800. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00354

Baeshen N.A., Baeshen M.N., Sheikh A. et al. Cell factories for insulin production. // Microb Cell Fact. 2014. V. 13. P. 141. https://doi.org/10.1186/s12934-014-0141-0

Bagri A., de Assis R.R., Tsai C.T. et al. Antibody profiles in COVID-19 convalescent plasma prepared with amotosalen/UVA pathogen reduction treatment. // Transfusion. 2022. V. 62. P. 570-583. https://doi.org/10.1111/trf.16819

Bai C., Zhong Q., Gao G.F. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. // Sci China Life Sci. 2022. V. 65. P. 280-294. https://doi.org/10.1007/s11427-021-1964-4

Bairoch A., Apweiler R., Wu C.H. et al. The Universal Protein Resource (UniProt). // Nucleic Acids Res. 2005. V. 33 (Database issue). P. D154-159. https://doi.org/10.1093/nar/gki070

Baker M.S., Ahn S.B., Mohamedali A. et al. Accelerating the search for the missing proteins in the human proteome. // Nat Commun. 2017. V. 8. 14271. https://doi.org/10.1038/ncomms14271

Balbás P., Gosset G. Chromosomal editing in Escherichia coli. Vectors for DNA integration and excision. // Mol Biotechnol. 2001. V. 19. P. 1-12. https://doi.org/10.1385/MB:19:1:001

Bałys M., Brodawka E., Jodłowski G.S. et al. Alternative Materials for the Enrichment of Biogas with Methane. // Materials (Basel). 2021. V. 14. 7759. https://doi.org/10.3390/ma14247759

Baltimore D., Berg P., Botchan M. et al. Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. // Science. 2015. V. 348 (6230). P. 36-38. https://doi.org/10.1126/science.aab1028

Banerjee A., Sharma R., Chisti Y., Banerjee U.C. Botryococcus braunii: a renewable source of hydrocarbons and other chemicals. // Crit Rev Biotechnol. 2002. V. 22. P. 245-279. https://doi.org/10.1080/07388550290789513

Banerjee C., Singh P.K., Shukla P. Microalgal bioengineering for sustainable energy development: Recent transgenesis and metabolic engineering strategies. // Biotechnol J. 2016. V. 11. P. 303-314.

Bansal S., Durrett T.P. Camelina sativa: An ideal platform for the metabolic engineering and field production of industrial lipids. // Biochimie. 2016. V. 120. P. 9-16.

Baptista M., Domingues L. Kluyveromyces marxianus as a microbial cell factory for lignocellulosic biomass valorisation. // Biotechnology Advances. 2022. V. 60. 108027. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.108027

Baptista S.L., Costa C.E., Cunha J.T. et al. Metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for the production of top value chemicals from biorefinery carbohydrates. // Biotechnol Adv. 2021. V. 47. 107697. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107697

Barankin B., Guenther L. Rosacea and atopic dermatitis. Two common oculocutaneous disorders. // Can Fam Physician. 2002. V. 48. P. 721-724.

Barberis I., Myles P., Ault S.K. et al. History and evolution of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines. // J Prev Med Hyg. 2016. V. 57. P. E115-E120.

Barbosa F.C., Silvello M.A., Goldbeck R. Cellulase and oxidative enzymes: new approaches, challenges and perspectives on cellulose degradation for bioethanol production. // Biotechnol Lett. 2020. V. 42. P. 875-884. https://doi.org/10.1007/s10529-020-02875-4

Barboza L.G.A., Lopes C., Oliveira P. et al. Microplastics in wild fish from North East Atlantic Ocean and its potential for causing neurotoxic effects, lipid oxidative damage, and human health risks associated with ingestion exposure. // Sci Total Environ. 2020. V. 717. 134625. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134625

Barderas R., Benito-Peña E. The 2018 Nobel Prize in Chemistry: phage display of peptides and antibodies. // Anal Bioanal Chem. 2019. V. 411. P. 2475-2479. https://doi.org/10.1007/s00216-019-01714-4

Bartolini D., Marinelli R., Giusepponi D. et al. Alpha-Tocopherol Metabolites (the Vitamin E Metabolome) and Their Interindividual Variability during Supplementation. // Antioxidants (Basel). 2021. V. 10. 173. https://doi.org/10.3390/antiox10020173

Basili M., Campanelli A., Frapiccini E. et al. Occurrence and distribution of microbial pollutants in coastal areas of the Adriatic Sea influenced by river discharge. // Environ Pollut. 2021. V. 285. 117672. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117672

Basisty N., Kale A., Jeon O.H. et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. // PLoS Biol. 2020. V. 18. e3000599. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000599

Behera S., Singh R., Arora R. et al. Scope of algae as third generation biofuels. // Front Bioeng Biotechnol. 2015. V. 2. 90. https://doi.org/10.3389/fbioe.2014.00090

Behera B., Selvam S.M., Paramasivan B. Research trends and market opportunities of microalgal biorefinery technologies from circular bioeconomy perspectives. // Bioresour Technol. 2022. V. 351. 127038. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.127038

Bell D. The Coming of the Post-Industrial Society. // The Educational Forum. 1976. V. 40. P. 574-579. https://doi.org/10.1080/00131727609336501

Ben Youssef A., Zeqiri A. Hospitality Industry 4.0 and Climate Change. // Circ Econ Sustain. 2022. V. 23. P. 1-21. https://doi.org/10.1007/s43615-021-00141-x

Beran D., Lazo-Porras M., Mba C.M., Mbanya J.C. A global perspective on the issue of access to insulin. // Diabetologia. 2021. V. 64. P. 954-962. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05375-2

Bertel-Sevilla A., Cervantes-Ceballos L., Tirado-Ballestas I. et al. Biodegradation of biodiesel-oil by Cellulosimicrobium sp. Isolated from Colombian Caribbean soils. // Environ Technol. 2020. V. 41. P. 2337-2349. https://doi.org/10.1080/09593330.2018.1564798

Betts M.G., Phalan B.T., Wolf C. et al. Producing wood at least cost to biodiversity: integrating Triad and sharing-sparing approaches to inform forest landscape management. // Biol Rev Camb Philos Soc. 2021. V. 96. P. 1301-1317. https://doi.org/10.1111/brv.12703

Beyoğlu D., Idle J.R. Metabolic Rewiring and the Characterization of Oncometabolites. // Cancers (Basel). 2021. V. 13. 2900. https://doi.org/10.3390/cancers13122900

Bhadra M., Howell P., Dutta S. et al. Alternative splicing in aging and longevity. // Hum Genet. 2020. V. 139. P. 357-369. https://doi.org/10.1007/s00439-019-02094-6

Bhatia L., Johri S. Biovalorization potential of peels of Ananas cosmosus (L.) Merr. for ethanol production by Pichia stipitis NCIM 3498 & Pachysolen tannophilus MTCC 1077. // Indian J Exp Biol. 2015. V. 53. P. 819-827.

Bhatia S., Singh A., Batra N., Singh J. Microbial production and biotechnological applications of α-galactosidase. // Int J Biol Macromol. 2020. V. 150. P. 1294-1313.

Bharti M.K., Chalia S., Thakur P. et al. Nanoferrites heterogeneous catalysts for biodiesel production from soybean and canola oil: a review. // Environ Chem Lett. 2021. V. 19. P. 3727-3746. https://doi.org/10.1007/s10311-021-01247-2

Bheel N., Khoso S., Baloch M.H. et al. Use of waste recycling coal bottom ash and sugarcane bagasse ash as cement and sand replacement material to produce sustainable concrete. // Environ Sci Pollut Res Int. 2022. V. 29. P. 52399-52411 https://doi.org/10.1007/s11356-022-19478-3

Bhujade R., Chidambaram M., Kumar A., Sapre A. Algae to Economically Viable Low-Carbon-Footprint Oil. // Annu Rev Chem Biomol Eng. 2017. V. 8. P. 335-357. https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101630

Bianchi F.M., Marsaro Júnior A.L., Grazia J. et al. Diversity of Stink Bugs (Pentatomidae) Associated with Canola: Looking for Potential Pests. // Neotrop Entomol. 2019. V. 48. P. 219-224. https://doi.org/10.1007/s13744-018-0642-3

Biermann O., Koya S.F., Corkish C. et al. Food, Big Data, and Decision-making: a Scoping Review-the 3-D Commission. // J Urban Health. 2021. V. 98 (Suppl 1). P. 69-78.

Bilal M., Iqbal H.M.N. Sustainable bioconversion of food waste into high-value products by immobilized enzymes to meet bio-economy challenges and opportunities – A review. // Food Res Int. 2019. V. 123. P. 226-240. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.04.066

Bilal M., Ji L., Xu Y. et al. Bioprospecting Kluyveromyces marxianus as a Robust Host for Industrial Biotechnology. // Front Bioeng Biotechnol. 2022. V. 10. P. 851768. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.851768

Bino R.J., Hall R.D., Fiehn O. et al. Potential of metabolomics as a functional genomics tool. // Trends Plant Sci. 2004. V. 9. P. 418-425. https://doi.org/10.1016/j.tplants.2004.07.004

Bittencourt V.L., Alves C., Leao C.P. Lean Thinking contributions for Industry 4.0: a Systematic Literature Review. // IFAC PapersOnLine. 2019. V. 52. P. 904-909.

Blattner F.R., Plunkett G. 3rd, Bloch C.A. et al. The complete genome sequence of Escherichia coli K-12. // Science. 1997. V. 277 (5331). P. 1453-1462. https://doi.org/10.1126/science.277.5331.1453

Bliss M. The Discovery of Insulin. // University of Chicago Press, 1984. 304 p.

Boarin P., Martinez-Molina A. Integration of environmental sustainability considerations within architectural programmes in higher education: A review of teaching and implementation approaches. // J Clean Prod. 2022. V. 342. 130989. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.130989

Boder E.T., Bill J.R., Nields A.W. et al. Yeast surface display of a noncovalent MHC class II heterodimer complexed with antigenic peptide. // Biotechnol Bioeng. 2005. V. 92. P. 485-491. https://doi.org/10.1002/bit.20616

Boerjan W., Ralph J., Baucher M. Lignin biosynthesis. // Annu Rev Plant Biol. 2003. V. 54. P. 519-546.

Bolli G.B., Porcellati F., Lucidi P., Fanelli C.G., Owens D.R. One-hundred year evolution of prandial insulin preparations: From animal pancreas extracts to rapid-acting analogs. // Metabolism. 2022. V. 126. 154935. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154935

Bonan G.B. Forests and climate change: forcings, feedbacks, and the climate benefits of forests. // Science. 2008. V. 320 (5882). P. 1444-1449. https://doi.org/10.1126/science.1155121

Bórawski P., Bełdycka-Bórawska A., Szymańska E.J. et al. Development of renewable energy sources market and biofuels in The European Union. // J Clean Prod. 2019. V. 228. P. 467-484.

Bothe H., Tripp H.J., Zehr J.P. Unicellular cyanobacteria with a new mode of life: the lack of photosynthetic oxygen evolution allows nitrogen fixation to proceed. // Arch Microbiol. 2010. V. 192. P. 783-90. https://doi.org/10.1007/s00203-010-0621-5

Bott M., Eggeling L. Novel Technologies for Optimal Strain Breeding. // Adv Biochem EngBiotechnol. 2017. V. 159. P. 227-254. https://doi.org/10.1007/10_2016_33

Bouaid A., Martinez M., Aracil J. Production of biodiesel from bioethanol and Brassica carinata oil: oxidation stability study. // Bioresour Technol. 2009. V. 100. P. 2234-2239. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.10.045

Boucher O., Bellassen V., Benveniste H., et al. Opinion: In the wake of Paris Agreement, scientists must embrace new directions for climate change research. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. V. 113. P. 7287-7290. https://doi.org/10.1073/pnas.1607739113

Boyarov A., Osmakova A., Popov V. Bioeconomy in Russia: Today and tomorrow. // N Biotechnol. 2021. V. 60. P. 36-43. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.08.003

Brandes N., Linial M. Giant Viruses-Big Surprises. // Viruses. 2019. V. 11. 404. https://doi.org/10.3390/v11050404

Brar A., Kumar M., Soni T. et al. Insights into the genetic and metabolic engineering approaches to enhance the competence of microalgae as biofuel resource: A review. // Bioresour Technol. 2021. V. 339. 125597. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125597

Breuza L., Poux S., Estreicher A., et al. The UniProtKB guide to the human proteome. // Database (Oxford). 2016. V. 2016. bav120. https://doi.org/10.1093/database/bav120

Brian D.A., Baric R.S. Coronavirus genome structure and replication. // Curr Top MicrobiolImmunol. 2005. V. 287. P. 1-30. https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1

Brock J.R., Scott T., Lee A.Y. et al. Interactions between genetics and environment shape Camelina seed oil composition. // BMC Plant Biol. 2020. V. 20. 423. https://doi.org/10.1186/s12870-020-02641-8

Brooks A.N., Hughes A.L., Clauder-Münster S. et al. Transcriptional neighborhoods regulate transcript isoform lengths and expression levels. // Science. 2022. V. 375 (6584). P. 1000-1005. https://doi.org/10.1126/science.abg0162

Bruce C., Stone K., Gulcicek E., Williams K. Proteomics and the analysis of proteomic data: 2013 overview of current protein-profiling technologies. // Curr Protoc Bioinformatics. 2013. Ch. 13 (13.21). https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1321s41

Bruheim P., Kvitvang H.F., Villas-Boas S.G. Stable isotope coded derivatizing reagents as internal standards in metabolite profiling. // J Chromatogr A. 2013. V. 1296. P. 196-203. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.072

Buchy P., Buisson Y., Cintra O. et al. COVID-19 pandemic: lessons learned from more than a century of pandemics and current vaccine development for pandemic control. // Int J Infect Dis. 2021. V. 112. P. 300-317. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.045

Bullock G., Kraft L., Amsden K. et al. The prevalence and effect of burnout on graduate healthcare students // Can Med Educ J. 2017. V. 8. P. e90-e108.

Buyel J.F., Stöger E., Bortesi L. Targeted genome editing of plants and plant cells for biomanufacturing. // Transgenic Res. 2021. V. 30. P. 401-426. https://doi.org/10.1007/s11248-021-00236-z

Burmistrz M., Krakowski K., Krawczyk-Balska A. RNA-Targeting CRISPR-Cas Systems and Their Applications. // Int J Mol Sci. 2020. V. 21. P. 1122. https://doi.org/10.3390/ijms21031122

Burnouf T., Griffiths E., Padilla A. et al. Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. // Biologicals. 2004. V. 32. P. 115-128. https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2004.07.001

Buss N.A., Henderson S.J., McFarlane M. et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. // Curr Opin Pharmacol. 2012. V. 12. P. 615-622. https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001

Butcher J., Jeffrey P. A view from the coal face: UK research student perceptions of successful and unsuccessful collaborative projects. // Research Policy. 2007. V. 36. P. 1239-1250.

Cabili M.N., Trapnell C., Goff L. et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. // Genes Dev. 2011. V. 25. P. 1915-1927. https://doi.org/10.1101/gad.17446611

Caiado Couto L., Campos L.C., da Fonseca-Zang W. et al. Water, waste, energy and food nexus in Brazil: Identifying a resource interlinkage research agenda through a systematic review. // Renewable Sustainable Energy Rev. 2021. V. 138. 110554. https://doi.org/10.1016/j.rser.2020.110554

Cameron D.E., Bashor C.J., Collins J.J. A brief history of synthetic biology. // Nat Rev Microbiol. 2014. V. 12. P. 381-390. https://doi.org/10.1038/nrmicro3239

Canakci M., Sanli H. Biodiesel production from various feedstocks and their effects on the fuel properties. // J Ind Microbiol Biotechnol. 2008. V. 35. P. 431-441.

Cardona C.A., Sánchez Ó.J. Fuel ethanol production: Process design trends and integration opportunities. // Bioresour Technol. 2007. V. 98. P. 2415-2457.

Cao D.M., Lu Q.F., Li S.B. et al. Comparative Genomics of H. pylori and Non-Pylori Helicobacter Species to Identify New Regions Associated with Its Pathogenicity and Adaptability. // Biomed Res Int. 2016. V. 2016. 2016:6106029. https://doi.org/10.1155/2016/6106029

Cao L., Zhang C., Chen H. et al. Hydrothermal liquefaction of agricultural and forestry wastes: state-of-the-art review and future prospects. // Bioresour Technol. 2017. V. 245 (Pt A). P. 1184-1193. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.08.196

Capozzi F., Bordoni A. Foodomics: a new comprehensive approach to food and nutrition. // Genes Nutr. 2013. V. 8. P. 1-4. https://doi.org/10.1007/s12263-012-0310-x

Caradonna J.L. Sustainability: A History. // Oxford University Press, Oxford. 2014. 344 p.

Carberry C., McCombe G., Tobin H. et al. Curriculum initiatives to enhance research skills acquisition by medical students: a scoping review. // BMC Med Educ. 2021. V. 21. 312. https://doi.org/10.1186/s12909-021-02754-0

Carnevali D., Conti A., Pellegrini M., Dieci G. Whole-genome expression analysis of mammalian-wide interspersed repeat elements in human cell lines. // DNA Res. 2017. V. 24. P. 59-69. https://doi.org/10.1093/dnares/dsw048

Carroll A.L., Case A.E., Zhang A., Atsumi S. Metabolic engineering tools in model cyanobacteria. // Metab Eng. 2018. V. 50. P. 47-56. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2018.03.014

Casadevall E., Dif D., Largeau C. et al. Studies on batch and continuous cultures of Botryococcus braunii: hydrocarbon production in relation to physiological state, cell ultrastructure, and phosphate nutrition. // Biotechnol Bioeng. 1985. V. 27. P. 286-95. https://doi.org/10.1002/bit.260270312

Casoni A.I., Bidegain M., Cubitto M.A. et al. Pyrolysis of sunflower seed hulls for obtaining bio-oils. // Bioresour Technol. 2015. V. 177. P. 406-409

Castelli M.S., McGonigle P., Hornby P.J. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. // Pharmacol Res Perspect. 2019. V. 7. e00535. https://doi.org/10.1002/prp2.535

Castrillo J.I., Zeef L.A., Hoyle D.C. et al. Growth control of the eukaryote cell: a systems biology study in yeast. // J Biol. 2007. V. 6. 4. https://doi.org/10.1186/jbiol54

Catalanotto C., Cogoni C., Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. // Int J Mol Sci. 2016. V. 17. 1712. https://doi.org/10.3390/ijms17101712

Celikkanat Ozan D., Baran Y. Comparative development of knowledge-based bioeconomy in the European Union and Turkey. // Crit Rev Biotechnol. 2014. V. 34. P. 269-280. https://doi.org/10.3109/07388551.2013.792771

Celis J.E. Bravo R. (ed.). Two-Dimensional Gel Electrophoresis of Proteins: Methods and Applications. // Academic Press, N.Y. 1984. 487 p.

Chabi N., Baghdadi M., Sani A.H. et al. Removal of tetracycline with aluminum boride carbide and boehmite particles decorated biochar derived from algae. // Bioresour Technol. 2020. V. 316. 123950. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123950

Chadwick R.B., Conrad M.P., McGinnis M.D. et al. Heterozygote and mutation detection by direct automated fluorescent DNA sequencing using a mutant Taq DNA polymerase. // Biotechniques. 1996. V. 20. P. 676-683.

Checa A., Bedia C., Jaumot J. Lipidomic data analysis: tutorial, practical guidelines and applications. // Anal Chim Acta. 2015. V. 885. P. 1-16. https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.02.068

Chen F., Tobimatsu Y., Havkin-Frenkel D. et al. A polymer of caffeyl alcohol in plant seeds. // Proc Natl Acad Sci USA. 2012. V. 109. P. 1772-1777.

Chen H., Luthra R., Goswami R.S. et al. Analysis of Pre-Analytic Factors Affecting the Success of Clinical Next-Generation Sequencing of Solid Organ Malignancies. // Cancers (Basel). 2015. V. 7. P. 1699-1715.

Chen L., Chou C.L., Knepper M.A. Targeted Single-Cell RNA-seq Identifies Minority Cell Types of Kidney Distal Nephron. // J Am Soc Nephrol. 2021. V. 32. P. 886-896. https://doi.org/10.1681/ASN.2020101407

Chen L.R., Chen K.H. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. 3212. https://doi.org/10.3390/ijms22063212

Chen M.Y., Teng W.K., Zhao L. et al. Comparative genomics reveals insights into cyanobacterial evolution and habitat adaptation. // ISME J. 2021. V. 15. P. 211-227. https://doi.org/10.1038/s41396-020-00775-z

Chen X., Nomani A., Patel N. et al. Bioengineering a non-genotoxic vector for genetic modification of mesenchymal stem cells. // Biomaterials. 2018. V. 152. P. 1-14.

Cheng P., Okada S., Zhou C. et al. High-value chemicals from Botryococcus braunii and their current applications – A review. // Bioresour Technol. 2019. V. 291. 121911. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.121911

Chernukha I., Kotenkova E., Derbeneva S., Khvostov D. Bioactive Compounds of Porcine Hearts and Aortas May Improve Cardiovascular Disorders in Humans. // Int J Environ Res Public Health. 2021. V. 18. 7330. https://doi.org/10.3390/ijerph18147330

Chien Ch-F., Chen Y-J., Han Y-T., Yi-Chia Wu Y-Ch. Industry 3.5 for optimizing chiller configuration for energy saving and an empirical study for semiconductor manufacturing. // Resour Conserv Recycl. 2021. V. 168. 105247. https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.105247

Chilakamarry C.R., Mimi Sakinah A.M., Zularisam A.W. et al. Advances in solid-state fermentation for bioconversion of agricultural wastes to value-added products: Opportunities and challenges. // Bioresour Technol. 2022. V. 343. 126065. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126065

Chintagunta A.D., Zuccaro G., Kumar M. et al. Biodiesel Production from Lignocellulosic Biomass Using Oleaginous Microbes: Prospects for Integrated Biofuel Production. // Front Microbiol. 2021. V. 12. 658284. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.658284

Chisti Y. Growing the bioeconomy. // Biotechnology Advances. 2010. V. 28. P. 198. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2009.11.004

Cho Y., Kim H., Kim S.K. Bioethanol production from brown seaweed, Undaria pinnatifida, using NaCl acclimated yeast. // Bioprocess Biosyst Eng. 2013. V. 36. P. 713-719. https://doi.org/10.1007/s00449-013-0895-5

Choi J., Yang I., Kim S.S., Cho S.Y., Lee S. Upcycling Plastic Waste into High Value-Added Carbonaceous Materials. // Macromol Rapid Commun. 2022. V. 43. e2100467. https://doi.org/10.1002/marc.202100467

Choi K.R., Jang W.D., Yang D. et al. Systems Metabolic Engineering Strategies: Integrating Systems and Synthetic Biology with Metabolic Engineering. // Trends Biotechnol. 2019. V. 37. P. 817-837. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.01.003

Choi K.R., Jiao S., Lee S.Y. Metabolic engineering strategies toward production of biofuels. // CurrOpinChem Biol. 2020. V. 59. P. 1-14.

Choi K.R., Kim W.J., Lee S.Y. Metabolomics for industrial fermentation. // Bioprocess Biosyst Eng. 2018. V. 41. P. 1073-1077. https://doi.org/10.1007/s00449-018-1967-3

Choi Y.H., Kim H.K., Hazekamp A. et al. Metabolomic differentiation of Cannabis sativa cultivars using 1H NMR spectroscopy and principal component analysis. // J Nat Prod. 2004. V. 67. P. 953-957. https://doi.org/10.1021/np049919c

Chong J., Wishart D.S., Xia J. Using MetaboAnalyst 4.0 for Comprehensive and Integrative Metabolomics Data Analysis. // Curr Protoc Bioinformatics. 2019. V. 68. e86. https://doi.org/10.1002/cpbi.86

Choudhary P, Subhash V., Khade M. et al. Empowering blue economy: From underrated ecosystem to sustainable industry. // J Environ Manage. 2021. V. 291. 112697. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.112697

Chourasia S., Tyagi A., Pandey S.M., Walia R.S., Q. Murtaza Q. Sustainability of Industry 6.0 in Global Perspective: Benefits and Challenges. // Mapan – J Metrol Soc India. 2022. V. 37. P. 443-452. https://doi.org/10.1007/s12647-022-00541-w

Christensen L. The Bologna Process and medical education. // Med Teach. 2004. V. 26. P. 625-629. https://doi.org/10.1080/01421590400012190

Chu J., Li S., Chen N. et al. Structural properties and hydrolysability of recycled poplar residues (Populus L.): Effects of two-step acetic acid and sodium sulphite pre-treatment. // Chemosphere. 2022. V. 291 (Pt 1). 132679. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132679

Chuang C.K., Lin W.M. Points of View on the Tools for Genome/Gene Editing. // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. 9872. https://doi.org/10.3390/ijms22189872

Chundawat S.P.S., Pal R.K., Zhao C. et al. Ammonia Fiber Expansion (AFEX) Pretreatment of Lignocellulosic Biomass. // J Vis Exp. 2020. V. 158. e57488 https://doi.org/10.3791/57488

Chung Y-S.S., Lee J-W.W., Chung C-H.H. Molecular challenges in microalgae towards cost-effective production of quality biodiesel. // Renew Sustain Energy Rev. 2017. V. 74. P. 139-144. https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.02.048

Cifuentes A. Food analysis and foodomics. // J Chromatogr A. 2009. V. 1216. P. 7109. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.018

Cioni P., Gabellieri E., Campanini B. et al. Use of Exogenous Enzymes in Human Therapy: Approved Drugs and Potential Applications. // Curr Med Chem. 2022. V. 29. P. 411-452. https://doi.org/10.2174/0929867328666210713094722

Cican G., Deaconu M., Mirea R. et al. An Experimental Investigation to Use the Biodiesel Resulting from Recycled Sunflower Oil, and Sunflower Oil with Palm Oil as Fuels for Aviation Turbo-Engines. // Int J Environ Res Public Health. 2021. V. 18. 5189. https://doi.org/10.3390/ijerph18105189

Clackson T., Hoogenboom H.R., Griffiths A.D., Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. // Nature. 1991. V. 352 (6336). P. 624-628. https://doi.org/10.1038/352624a0

Clarke L., Kitney R. Developing synthetic biology for industrial biotechnology applications. // Biochem Soc Trans. 2020. V. 48. P. 113-122. https://doi.org/10.1042/BST20190349

Class L.C., Kuhnen G., Rohn S., Kuballa J. Diving Deep into the Data: A Review of Deep Learning Approaches and Potential Applications in Foodomics. // Foods. 2021. V. 10. 1803. https://doi.org/10.3390/foods10081803

Claudino W.M., Quattrone A., Biganzoli L. et al. Metabolomics: available results, current research projects in breast cancer, and future applications. // J Clin Oncol. 2007. V. 25. P. 2840-2846. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.7550

Cole S.T., Saint Girons I. Bacterial genomics. // FEMS Microbiol Rev. 1994. V. 14. P. 139-160. https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1994.tb00084.x

Collins S., Hewer I. The impact of the Bologna process on nursing higher education in Europe: a review. // Int J Nurs Stud. 2014. V. 51. P. 150-156. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.07.005

Coffin E.S., Reeves D.M., Cassidy D.P. PFAS in municipal solid waste landfills: Sources, leachate composition, chemical transformations, and future challenges. // Curr Opin Environ Sci Health. 2023. V. 31. 100418. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2022.100418

Conrad S., Azizi H., Skutella T. Single-Cell Expression Profiling and Proteomics of Primordial Germ Cells, Spermatogonial Stem Cells, Adult Germ Stem Cells, and Oocytes. // Adv Exp Med Biol. 2018. V. 1083. P. 77-87. https://doi.org/10.1007/5584_2017_117

Conti A., Corte L., Casagrande Pierantoni D. et al. What Is the Best Lens? Comparing the Resolution Power of Genome-Derived Markers and Standard Barcodes. // Microorganisms. 2021. V. 9. 299. https://doi.org/10.3390/microorganisms9020299

Coquin L., Feala J.D., McCulloch A.D., Paternostro G. Metabolomic and flux-balance analysis of age-related decline of hypoxia tolerance in Drosophila muscle tissue. // Mol Syst Biol. 2008. V. 4. 233. https://doi.org/10.1038/msb.2008.71

Cooper K.M., Gin L.E., Barnes M.E., Brownell S.E. An Exploratory Study of Students with Depression in Undergraduate Research Experiences. // CBE Life Sci Educ. 2020. V. 19. Ar19. https://doi.org/10.1187/cbe.19-11-0217

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. // Nat Microbiol. 2020. V. 5. P. 536-544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

Correia de Sousa M., Gjorgjieva M., Dolicka D. et al. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. // Int J Mol Sci. 2019. V. 20. 6249. https://doi.org/10.3390/ijms20246249

Costello D.J., Greenfeeld P.F., Lee P.L. Dynamic modelling of a single-stage high-rate anaerobic reactor. I Model derivation. // Water Res. 1991. V. 25 (7). P. 847-855.

Craik C.S., Page M.J., Madison E.L. Proteases as therapeutics. // Biochem J. 2011. V. 435. P. 1-16. https://doi.org/10.1042/BJ20100965

Cremona F., Öglü B., McCarthy M.J. et al. Nitrate as a predictor of cyanobacteria biomass in eutrophic lakes in a climate change context. // Sci Total Environ. 2022. V. 818. 151807. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151807

Crenna E., Sozzo S., Sala S. Natural biotic resources in LCA: Towards an impact assessment model for sustainable supply chain management. // J Clean Prod. 2018. V. 172. P. 3669-3684. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.07.208

Cuadrado-Osorio P.D., Ramírez-Mejía J.M., Mejía-Avellaneda L.F. et al. Agro-industrial residues for microbial bioproducts: A key booster for bioeconomy. // Bioresour Technol Rep. 2022. V. 20. 101232. https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101232

Cui M., Cheng C., Zhang L. High-throughput proteomics: a methodological mini-review. // Lab Invest. 2022. V. 102. P. 1170-1181. https://doi.org/10.1038/s41374-022-00830-7

Cummings M., Peters A.D., Whitehead G.F.S. et al. Assembling a plug-and-play production line for combinatorial biosynthesis of aromatic polyketides in Escherichia coli. // PLoS Biol. 2019. V. 17. e3000347. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000347

Gündüz Ergün B., Hüccetoğulları D., Öztürk S. et al. Established and Upcoming Yeast Expression Systems. // Methods Mol. Biol. 2019. V. 1923. P. 1-74. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9024-5_1

Cupp-Sutton K.A., Wu S. High-throughput quantitative top-down proteomics. // Mol Omics. 2020. V. 16. P. 91-99. https://doi.org/10.1039/c9mo00154a

Custódio F.A.F., de Castro L.M., Unterkircher E. et al. Evaluation of Bacterial Nanocellulose Membranes Loaded or Not with Nisin as a Complementary Treatment in Surgical Dehorning Wounds in Bovines. // Pharmaceutics. 2021. V. 13. 688. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050688

Czaja W., Bensasson D., Ahn H.W. et al. Evolution of Ty1 copy number control in yeast by horizontal transfer and recombination. // PLoS Genet. 2020. V. 16. e1008632. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008632

D`Amelia V., Docimo T., Crocoll C., Rigano M.M. Specialized Metabolites and Valuable Molecules in Crop and Medicinal Plants: The Evolution of Their Use and Strategies for Their Production. // Genes (Basel). 2021. V. 12. 936. https://doi.org/10.3390/genes12060936

Damiani C., Gaglio D., Sacco E. et al. Systems metabolomics: from metabolomic snapshots to design principles. // Curr Opin Biotechnol. 2020. V. 63. P. 190-199. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.02.013

Dangerfield T.L., Huang N.Z., Johnson K.A. High throughput quantification of short nucleic acid samples by capillary electrophoresis with automated data processing. // Anal Biochem. 2021. V. 629. 114239. https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114239

Das K., Paital B. Future call for policy making to speed up interdisciplinarity between natural and social sciences and humanities in countries such as India. // Heliyon. 2021. V. 7. e06484 https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06484

Das N., Ghosh Dhar D., Dhar P. Editing the genome of common cereals (Rice and Wheat): techniques, applications, and industrial aspects. // Mol Biol Rep. 2023. V. 50. P. 739-747. https://doi.org/10.1007/s11033-022-07664-y

Dasgupta A., Chowdhury N., De R.K. Metabolic pathway engineering: Perspectives and applications. // Comput Methods Programs Biomed. 2020. V. 192. 105436. https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105436

DaSilva E.J. Editorial – The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind. // Electron J Biotechnol. 2005. № 7 (3). URL: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-34582004000300001

Davis S.J., Lewis N.S., Shaner M. et al. Net-zero emissions energy systems. // Science. 2018. V. 360 (6396). eaas9793. https://doi.org/10.1126/science.aas9793

De Corato U. Agricultural waste recycling in horticultural intensive farming systems by on-farm composting and compost-based tea application improves soil quality and plant health:

A review under the perspective of a circular economy. // Sci Total Environ. 2020. V. 738. 139840. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139840

De Jong E., Visser H.A., Dias A.S., Harvey C., Gruter G.-J.M. The Road to Bring FDCA and PEF to the Market. Polymers. 2022. V. 14. 943. https://doi.org/10.3390/polym14050943

Dehshahri A., Biagioni A., Bayat H. et al. Editing SOX Genes by CRISPR-Cas: Current Insights and Future Perspectives. // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. 11321. https://doi.org/10.3390/ijms222111321

De la Vega I., Requena J., Fernandez-Gomez R. The colors of biotechnology in Venezuela: A bibliometric analysis. // Technol Soc. 2015. V. 42. 123e134. http://dx.doi.org/10.1016/j.techsoc.2015.03.007

De Lorenzo V., Couto J. The important versus the exciting: reining contradictions in contemporary biotechnology. // Microb Biotechnol. 2019. V. 12. P. 32-34. https://doi.org/10.1111/1751-7915.13348

De Lorenzo V., Schmidt M. Biological standards for the Knowledge-Based BioEconomy: What is at stake. // New Biotechnology. 2018. V. 40. P. 170-180.

De Menezes A.B., Prendergast-Miller M.T., Poonpatana P. et al. C/N ratio drives soil actinobacterial cellobiohydrolase gene diversity. // Appl Environ Microbiol. 2015. V. 81. P. 3016-3028. https://doi.org/10.1128/AEM.00067-15

De Oliveira E.G., Carvalho J.V.R.P., Botelho B.B. et al. // Pathogens. 2022. V. 11. 1453. https://doi.org/10.3390/pathogens11121453

De Steur H., Stein A.J., Demont M. From Golden Rice to Golden Diets: How to turn its recent approval into practice. // Glob Food Sec. 2022. V. 32. 100596. https://doi.org/10.1016/j.gfs.2021.100596

Demchuk A.M., Patel T.R. The biomedical and bioengineering potential of protein nanocompartments. // Biotechnol Adv. 2020. V. 41. 107547. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020

Dempfle D., Kröcher O., Studer M.H. Techno-economic assessment of bioethanol production from lignocellulose by consortium-based consolidated bioprocessing at industrial scale. // N Biotechnol. 2021. V. 65. P. 53-60. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2021.07.005

Déniel M., Haarlemmer G., Roubaud A. et al. Bio-oil production from food processing residues: improving the bio-oil yield and quality by aqueous phase recycle in hydrothermal liquefaction of blackcurrant (*Ribes nigrum L.*) pomace. // Energy Fuel. 2016. V. 30. P. 4895-4904.

Derksen M.H., Horstman K. Engineering flesh: towards an ethics of lived integrity. // Med Health Care Philos. 2008. V. 11. P. 269-283. https://doi.org/10.1007/s11019-007-9115-x

Derrington I.M., Butler T.Z., Collins M.D. et al. Nanopore DNA sequencing with MspA. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2010. V. 107. P. 16060-16065.

Deshar P. A Global Look into the Prospects of Bioeconomy. // Yrkeshögskolan Novia. 2016. 76 p. URL: http://www.theseus.fi/handle/10024/115759

Dettmer K., Aronov P.A., Hammock B.D. Mass spectrometry-based metabolomics. // Mass Spectrom Rev. 2007. V. 26. P. 51-78. https://doi.org/10.1002/mas.20108

Deutsch E.W., Lane L., Overall C.M. et al. Human Proteome Project Mass Spectrometry Data Interpretation Guidelines 3.0. // J Proteome Res. 2019. V. 18. P. 4108-4116. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00542

Devi A., Bajar S., Kour H. et al. Lignocellulosic Biomass Valorization for Bioethanol Production: a Circular Bioeconomy Approach. // Bioenergy Res. 2022. V. 15. P. 1820-1841. https://doi.org/10.1007/s12155-022-10401-9

Dewan M.J., Norcini J.J. We Must Graduate Physicians, Not Doctors. // Acad Med. 2020. V. 95. P. 336-339. https://doi.org/10.1007/s12155-022-10401-910.1097/ACM.0000000000003055

Dextro R.B., Delbaje E., Cotta S.R. et al. Trends in Free-access Genomic Data Accelerate Advances in Cyanobacteria Taxonomy. // J Phycol. 2021. V. 57. P. 1392-1402. https://doi.org/10.1007/s12155-022-10401-910.1111/jpy.13200

Dhakal D., Chen M., Luesch H., Ding Y. Heterologous production of cyanobacterial compounds. // J Ind Microbiol Biotechnol. 2021. V. 48. kuab003. https://doi.org/10.1093/jimb/kuab003

Ding H.X., Li J.B., Deng F. et al. Ammonia nitrogen recovery from biogas slurry by SCP production using Candida utilis // J Environ Manag. 2023. V. 325. 116657. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2022.116657

Dizge N., Aydiner C., Imer D.Y., Bayramoglu M., Tanriseven A., Keskinler B. Biodiesel production from sunflower, soybean, and waste cooking oils by transesterification using lipase immobilized onto a novel microporous polymer. // Bioresour Technol. 2009. V. 100. P. 1983-1991. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.10.008

Dodda S.R., Hossain M., Kapoor B.S. et al. Computational approach for identification, characterization, three-dimensional structure modelling and machine learning-based thermostability prediction of xylanases from the genome of Aspergillus fumigatus. // Comput Biol Chem. 2021. V. 91. 107451. https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2021.107451

Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I. et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. // Hum Vaccin Immunother. 2017. V. 13. P. 613-620. https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535

Domingues L., Guimarães P.M., Oliveira C. Metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for lactose/whey fermentation. // Bioeng Bugs. 2010. V. 1. P. 164-171. https://doi.org/10.4161/bbug.1.3.10619

Domínguez-Perles R., Mena P., García-Viguera C., Moreno D.A. Brassica foods as a dietary source of vitamin C: a review. // Crit Rev Food Sci Nutr. 2014. V. 54. P. 1076-1091. https://doi.org/10.1080/10408398.2011.626873

Donev D. Macedonian Association of Medical Editors Initiatives to Advance the Integrity of Science and Publishing. // Acta Inform Med. 2021. V. 29. P. 224-230. https://doi.org/10.5455/aim.2021.29.224-230

Dovichi N.J. NA sequencing by capillary electrophoresis. // Electrophoresis. 1997. V. 18. P. 2393-2399. https://doi.org/10.1002/elps.1150181229

Drucker P.F. The Age of Discontinuity Guidelines to Our Changing Society (2nd Edition). // Location New York, 1992. 420 p. https://doi.org/10.4324/9781315130873

Drucker P.F. The Rise of the Knowledge Society // The Wilson Quarterly, Spring. 1993. V. 17. P. 52-71. URL: https://www.jstor.org/stable/40258682

Duan P.G., Zhang C.C., Wang F. et al. Activated carbons for the hydrothermal upgrading of crude duckweed bio-oil. // Catal. Today. 2016. V. 274. P. 73-81.

Duanmu D., Rockwell N.C., Lagarias J.C. Algal light sensing and photoacclimation in aquatic environments. // Plant Cell Environ. 2017. V. 40. P. 2558-2570. https://doi.org/10.1111/pce.12943

Dunlop A.L., Essalmi A.G., Alvalos L. et al. Racial and geographic variation in effects of maternal education and neighborhood-level measures of socioeconomic status on gestational age at birth: Findings from the ECHO cohorts. // PLoS One. 2021. V. 16. e0245064. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245064

Dunn M.J., Hochstrasser D., Pallini V. Bini L. Editoral. // Electrophoresis. 1995. V. 16. P. A84-85.

Dupré M., Duchateau M., Malosse C. et al. Optimization of a Top-Down Proteomics Platform for Closely Related Pathogenic Bacterial Discrimination. // J Proteome Res. 2021. V. 20. P. 202-211. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00351

Duque A.F., Campo R., Val Del Rio A., Amorim C.L. Wastewater Valorization: Practice around the World at Pilot- and Full-Scale. // Int J Environ Res Public Health. 2021. V. 18 9466. https://doi.org/10.3390/ijerph18189466

Dzik J.M. Molecules released by helminth parasites involved in host colonization // ActaBiochim Pol. 2006. V. 53. P. 33-64.

Earl A.M., Eppinger M., Fricke W.F. et al. Whole-genome sequences of Bacillus subtilis and close relatives. // J Bacteriol. 2012. V. 194. P. 2378-2379. https://doi.org/10.1128/JB.05675-11

Ebrahimi P., Abbasi S., Pashaei R. et al. Investigating impact of physicochemical properties of microplastics on human health: A short bibliometric analysis and review. // Chemosphere. 2022. V. 289. 133146. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133146

Edwards-Schachter M. The nature and variety of innovation. // Int J Innov Stud. 2018. V. 2. P. 65-79. https://doi.org/10.1016/j.ijis.2018.08.004

Eley D.S., Jensen C., Thomas R., Benham H. What will it take? Pathways, time and funding: Australian medical students' perspective on clinician-scientist training. // BMC Med Educ. 2017. V. 17. 242. https://doi.org/10.1186/s12909-017-1081-2

ElFar O.A., Chang Ch-K., Leong H.Y. et al. Prospects of Industry 5.0 in algae: Customization of production and new advance technology for clean bioenergy generation. // Energy Convers Manag. X. 2021. V. 10. 100048. https://doi.org/10.1016/j.ecmx.2020.100048

Emadian S.M., Onay T.T., Demirel B. Biodegradation of bioplastics in natural environments. // Waste Manag. 2017. V. 59. P. 526-536. https://doi.org/10.1016/j.wasman.2016.10.006

Emery N.C., Crispo E., Supp S.R. et al. Data Science in Undergraduate Life Science Education: A Need for Instructor Skills Training. // Bioscience. 2021. V. 71. P. 1274-1287. https://doi.org/10.1093/biosci/biab107

Erb T.J., Jones P.R., Bar-Even A. Synthetic metabolism: metabolic engineering meets enzyme design. // CurrOpinChem Biol. 2017. V. 37. P. 56-62.

Ergun Z. The effects of plant growth substances on the oil content and fatty acid composition of Ricinus communis L.: an in vitro study. // Mol Biol Rep. 2022. V. 49. P. 5241-5249. https://doi.org/10.1007/s11033-021-06686-2

Eriksson K., Bryngelsson I.L., Hagstrom K. Temporal Trend in Wood Dust Exposure During the Production of Wood Pellets. // Ann Work Expo Health. 2017. V. 61. P. 429-439. https://doi.org/10.1093/annweh/wxx019

Escuder-Rodríguez J.J., DeCastro M.E., Cerdán M.E. et al. Cellulases from Thermophiles Found by Metagenomics. // Microorganisms. 2018. V. 6. 66. https://doi.org/10.3390/microorganisms6030066

Etzel M., Mörl M. Synthetic Riboswitches: From Plug and Pray toward Plug and Play. // Biochemistry. 2017. V. 56. P. 1181-1198. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b01218

Ewald C.Y., Li C. Understanding the molecular basis of Alzheimer's disease using a Caenorhabditiselegans model system // Brain Struct. Funct. 2010. V. 214. P. 263-283.

Falcetta P., Aragona M., Bertolotto A. et al. Insulin discovery: A pivotal point in medical history. // Metabolism. 2022. V. 127. 154941. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154941

Falony G., Vieira-Silva S., Raes J. Microbiology Meets Big Data: The Case of Gut Microbiota-Derived Trimethylamine. // Annu Rev Microbiol. 2015. V. 69. P. 305-321.

Fan Y., Hornung U., Dahmen N. Hydrothermal liquefaction of sewage sludge for biofuel application: A review on fundamentals, current challenges and strategies. // Biomass and Bioenergy. 2022. V. 165. 106570. https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2022.106570

Fanalli S.L., Da Silva B.P.M., Gomes J.D. et al. Differential Gene Expression Associated with Soybean Oil Level in the Diet of Pigs. // Animals (Basel). 2022. V.12. 1632. https://doi.org/10.3390/ani12131632

Farrokh P., Sheikhpour M., Kasaeian A. et al. Cyanobacteria as an eco-friendly resource for biofuel production: A critical review. // Biotechnol Prog. 2019. V. 35. e2835. https://doi.org/10.1002/btpr.2835

Fatma S., Hameed A., Noman M. et al. Lignocellulosic Biomass: A Sustainable Bioenergy Source for the Future. // Protein Pept Lett. 2018. V. 25. P. 148-163. https://doi.org/10.2174/0929866525666180122144504

Fava F., Gardossi L., Brigidi P. et al. The bioeconomy in Italy and the new national strategy for a more competitive and sustainable country. // N Biotechnol. 2021. V. 61. P. 124-136.

Favaro L., Jansen T., van Zyl W.H. Exploring industrial and natural Saccharomyces cerevisiae strains for the bio-based economy from biomass: the case of bioethanol. // Crit Rev Biotechnol. 2019. V. 39. P. 800-816. https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1619157

Federal Ministry for Education and Research. National research strategy bioeconomy 2030. Our route towards a biobased economy. // Publisher Bundesministerium für Bildung und Forschung. DruckVogt. Bonn, Berlin. 2011. 56 p. URL: http://biotech2030.ru/wp-content/uploads/docs/int/bioeconomy_2030_germany.pdf

Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. // J Nutrigenet Nutrigenomics. 2011. V. 4. P. 69-89. https://doi.org/10.1159/000327772

Fernández F.G.A., Reis A., Wijffels R.H. et al. The role of microalgae in the bioeconomy. // N Biotechnol. 2021. V. 61. P. 99-107. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.11.011

Fernandes Q., Inchakalody V.P., Merhi M. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. // Ann Med. 2022. V. 54. P. 524-540.

Fetyan N.A.H., El-Sayed A.E.B., Ibrahim F.M. et al. Bioethanol production from defatted biomass of Nannochloropsis oculata microalgae grown under mixotrophic conditions. // Environ Sci Pollut Res Int. 2022. V. 29. P. 2588-2597. https://doi.org/10.1007/s11356-021-15758-6

Fields S., Nickerson D. A., Waterston R. H., Ramsey, P. G. Positioning a medical school for modern biomedical research: the department of genome sciences at the University of Washington School of Medicine. // Academic Medicine. 2006. V. 81. P. 882-885. https://doi.org/10.1097/01.ACM.0000238198.25633.e0

Fiers W., Contreras R., Dnerinck F. et al. Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene. // Nature. 1976. V. 260. P. 500-507.

Fisher B., Costanza R. Environmental policy: regional commitment to reducing emissions. // Nature. 2005. V. 438 (7066). P. 301-302. https://doi.org/10.1038/438301a

Fischer F., Robbe-Saule M., Turlin E. et al. Characterization in Helicobacter pylori of a Nickel Transporter Essential for Colonization That Was Acquired during Evolution by Gastric Helicobacter Species. // PLoS Pathog. 2016. V. 12. P. e1006018. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006018

Fitzgerald R., Bass L.M., Goldberg D.J. et al. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). // Aesthet Surg J. 2018. V. 38 (suppl_1). P. S13-S17. https://doi.org/10.1093/asj/sjy012

Flanigan T.P., Payne N., Simmons E. et al. Lessons learned from a training collaboration between an Ivy League institution and a historically Black university. // Am J Public Health. 2009. V. 99 (Suppl 1). P. S57-60. https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.122127

Fleischmann R.D., Adams M.D., White O. et al. Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd. // Science. 1995. V. 269 (5223). P. 496-512. https://doi.org/10.1126/science.7542800

Foong C.P., Higuchi-Takeuchi M., Ohtawa K. et al. Engineered Mutants of a Marine Photosynthetic Purple Nonsulfur Bacterium with Increased Volumetric Productivity of Polyhydroxyalkanoate Bioplastics. // ACS Synth Biol. 2022. V. 11. P. 909-920. https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00537

Foster C.J., Wang L., Dinh H.V., Suthers P.F., Maranas C.D. Building kinetic models for metabolic engineering. // Curr Opin Biotechnol. 2021. V. 67. P. 35-41. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.010

Foxman E.F., Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. // Nat Rev Microbiol. 2011. V. 9. P. 254-264. https://doi.org/10.1038/nrmicro2541

França L.T., Carrilho E., Kist T.B. A review of DNA sequencing techniques. // Q Rev Biophys. 2002. V. 35. P. 169-200. https://doi.org/10.1017/s0033583502003797

Franco-Sierra N.D., Posada L.F., Santa-María G. et al. Bacillus subtilis EA-CB0575 genome reveals clues for plant growth promotion and potential for sustainable agriculture. // Funct Integr Genomics. 2020. V. 20. P. 575-589. https://doi.org/10.1007/s10142-020-00736-x

Fraser C.M., Fleischmann R.D. Strategies for whole microbial genome sequencing and analysis. // Electrophoresis. 1997. V. 18. P. 1207-1216.

Fritz J., Griffin E., Hammack R. et al. Syringes must be prioritized globally to ensure equitable access to COVID-19 and other essential vaccines and to sustain safe injection practices. // Hum Vaccin Immunother. 2022. V. 1. 2077580. https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2077580

Fröhling M., Hiete M. Sustainability and life cycle assessment in industrial biotechnology: a review of current approaches and future needs. // In Sustainability and Life Cycle

Assessment in Industrial Biotechnology. Fröhling, M. and Hiete, M. eds. Springer International Publishing. 2020. P. 143-203.

Fruehauf H.M., Enzmann F., Harnisch F. et al. Microbial Electrosynthesis-An Inventory on Technology Readiness Level and Performance of Different Process Variants. // Biotechnol J. 2020. V. 15. e2000066. https://doi.org/10.1002/biot.202000066

Fu J., Zhang L.L., Li W., et al. Application of metabolomics for revealing the interventional effects of functional foods on metabolic diseases. // Food Chem. 2022. V. 367. 130697. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130697

Fuller C.W., Middendorf L.R., Benner S.A. et al. The challenges of sequencing by synthesis. // Nat Biotechnol. 2009. V. 27. P. 1013-1023. https://doi.org/10.1038/nbt.1585

Fytili D., Zabaniotou A. Organizational, societal, knowledge and skills capacity for a low carbon energy transition in a Circular Waste Bioeconomy (CWBE): Observational evidence of the Thessaly region in Greece. // Sci Total Environ. 2022. V. 813. 151870. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151870

Galbe M., Zacchi G. A review of the production of ethanol from softwood. // Appl Microbiol Biotechnol. 2002. V. 59. P. 618-628.

Galili U. Amplifying immunogenicity of prospective Covid-19 vaccines by glycoengineering the coronavirus glycan-shield to present α-gal epitopes. // Vaccine. 2020. V. 38. P. 6487-6499. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.032

Gallage N.J., Moller B.L. Vanillin–Bioconversion and Bioengineering of the Most Popular Plant Flavor and Its De Novo Biosynthesis in the Vanilla Orchid. // Mol. Plant. 2015. V. 8. P. 40-57. https://doi.org/10.1016/j.molp.2014.11.008

Gallart-Palau X., Hemu X., Motilva M.J., Serra A. Editorial: Food Proteomes: Beyond Their Nutritional Value. // Front Nutr. 2021. V. 8. 744473. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.744473

Garcia A., Dunoyer-Geindre S., Fish R.J. et al. Methods to Investigate miRNA Function: Focus on Platelet Reactivity. // Thromb Haemost. 2021. V. 121. P. 409-421. https://doi.org/10.1055/s-0040-1718730

Garcia C.E., Yao C.W. The role of an online first-year seminar in higher education doctoral students' scholarly development. // Internet High Educ. 2019. V. 42. P. 44-52. https://doi.org/10.1016/j.iheduc.2019.04.002

Garcia-Marcos L., Edwards J., Kennington E. et al. Priorities for future research into asthma diagnostic tools: A PAN-EU consensus exercise from the European asthma research innovation partnership (EARIP). // Clin Exp Allergy. 2018. V. 48. P. 104-120. https://doi.org/10.1111/cea.13080

García-Ponce Á.L., Martínez-Poveda B., Blanco-López Á. et al. A problem-/case-based learning approach as an useful tool for studying glycogen metabolism and its regulation. // Biochem Mol Biol Educ. 2021. V. 49. P. 236-241. https://doi.org/10.1002/bmb.21449

Gartland K.M., Bruschi F., Dundar M. et al. Progress towards the 'Golden Age' of biotechnology. // Curr Opin Biotechnol. 2013. V. 24 (Suppl 1). P. S6-13. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.05.011

Gaur V.K., Sharma P., Sirohi R. et al. Production of biosurfactants from agro-industrial waste and waste cooking oil in a circular bioeconomy: An overview. // Bioresour Technol. 2022. V. 343. 126059. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126059

Gerber M., Schneider N. Density of biogas digestate depending on temperature and composition. // Bioresour Technol. 2015. V. 192. P. 172-176. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.05.061

German J.B., Gillies L.A., Smilowitz J.T. et al. Lipidomics and lipid profiling in metabolomics. // Curr Opin Lipidol. 2007. V. 18. P. 66-71. https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328012d911

Ghani A.S.A., Rahim A.F.A., Yusoff M.S.B., Hadie S.N.H. Effective Learning Behavior in Problem-Based Learning: a Scoping Review. // Med Sci Educ. 2021. V. 31. P. 1-13. https://doi.org/10.1007/s40670-021-01292-0

Ghobakhloo M. Industry 4.0, digitization, and opportunities for sustainability. // J Clean Prod. 2020. V. 252. 119869. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119869

Gibbs D., Holloway L., Gilna B., Morris C. Genetic techniques for livestock breeding: Restructuring institutional relationships in agriculture. // Geoforum. 2009. V. 40. P. 1041-1049. https://doi.org/10.1016/j.geoforum.2009.07.011

Gibb E.A., Vucic E.A., Enfield K.S. et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes. // PLoS One. 2011. V. 6. e25915. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025915

Giong H.K., Subramanian M., Yu K., Lee J.S. Non-Rodent Genetic Animal Models for Studying Tauopathy: Review of Drosophila, Zebrafish, and C. elegans Models. // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. 8465. https://doi.org/10.3390/ijms22168465

Giunta S. Decoding human cancer with whole genome sequencing: a review of PCAWG Project studies published in February 2020. // Cancer Metastasis Rev. 2021. V. 40. P. 909-924. https://doi.org/10.1007/s10555-021-09969-z

Gjorevski N., Nikolaev M., Brown T.E. et al. Tissue geometry drives deterministic organoid patterning. // Science. 2022. V. 375 (6576). P. eaaw9021. https://doi.org/10.1126/science.aaw9021

Gnatenko D.V., Dunn J.J., Schwedes J., Bahou W.F. Transcript profiling of human platelets using microarray and serial analysis of gene expression (SAGE). // Methods Mol Biol. 2009. V. 496. P. 245-272. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-553-4_16

Goffeau A., Barrell B.G., Bussey H. et al. Life with 6000 genes. // Science. 1996. V. 274 (5287). P. 563-567.

Goldfine I.D., Youngren J.F. Contributions of the American Journal of Physiology to the discovery of insulin. // Am J Physiol. 1998. V. 274. P. E207-E209.

Golembiewski B., Sick N., Bröring S. The emerging research landscape on bioeconomy: What has been done so far and what is essential from a technology and innovation management perspective? // Innov Food Sci Emerg Technol. 2015. V. 29. P. 308-317. http://dx.doi.org/10.1016/j.ifset.2015.03.006

González-Molina E., Domínguez-Perles R., Moreno D.A., García-Viguera C. Natural Bioactive Compounds of Citrus limon for Food and Health. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2010. V. 51. P. 327-345. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.027

González-Sálamo J., Varela-Martínez D.A., González-Curbelo M.Á., Hernández-Borges J. The Role of Chromatographic and Electromigration Techniques in Foodomics. // Adv Exp Med Biol. 2021. V. 1336. P. 31-49. https://doi.org/10.1007/978-3-030-77252-9_3

Goodman B., Jones R., Sanchón Macias M. An exploratory survey of Spanish and English nursing students' views on studying or working abroad. // Nurse Educ Today. 2008. V. 28. P. 378-384. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2007.06.013

Gouveia J.D., Ruiz J., van den Broek L.A.M. et al. Botryococcus braunii strains compared for biomass productivity, hydrocarbon and carbohydrate content. // J Biotechnol. 2017. V. 248. P. 77-86. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.03.008

Graciano R.C.D., Ribeiro J.A.T., Macêdo A.K.S. et al. Recent Patents Applications in Red Biotechnology: A Mini-Review. // Recent Pat Biotechnol. 2019. V. 13. P. 170-186. https://doi.org/10.2174/1872208313666190114150511

Granato D., Barba F.J., Bursać Kovačević D. et al. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. // Annu Rev Food Sci Technol. 2020. V. 11. P. 93-118. https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051708

Grassmann J., Scheerle R.K., Letzel T. Functional proteomics: application of mass spectrometry to the study of enzymology in complex mixtures. // Anal Bioanal Chem. 2012. V. 402. P. 625-645.

Gray K.A., Zhao L., Emptage M. Bioethanol. // Curr Opin Chem Biol. 2006. V. 10. P. 141-146. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.02.035

Green M.R., van der Ouderaa F. Nutrigenetics: where next for the foods industry? // Pharmacogenomics J. 2003. V. 3. P. 191-193. https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500180

Grewal J., Woła Cewicz M., Pyter W. et al. Colorful Treasure From Agro-Industrial Wastes: A Sustainable Chassis for Microbial Pigment Production. // Front Microbiol. 2022. V. 13. 832918. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.832918

Griffin H.G., Griffin A.M. DNA sequencing. Recent innovations and future trends. // Appl Biochem Biotechnol. 1993. V. 38. P. 147-159.

Gross M.S., Woodward E.E., Hladik M.L. Evaluation of ELISA for the analysis of imidacloprid in biological matrices: Cross-reactivities, matrix interferences, and comparison to LC-MS/MS. // Chemosphere. 2022. V. 286 (Pt 3). 131746. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131746

Groumpos P.P. A Critical Historical and Scientific Overview of all Industrial Revolutions. // IFAC PapersOnLine 2021. V. 54. P. 464-471.

Grün D., Van Oudenaarden A. Design and Analysis of Single-Cell Sequencing Experiments. // Cell. 2015. V. 163. P. 799-810. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.039

Güell M., Yus E., Lluch-Senar M., Serrano L. Bacterial transcriptomics: what is beyond the RNA horiz-ome? // Nat Rev Microbiol. 2011. V. 9. P. 658-669. https://doi.org/10.1038/nrmicro2620

Guerrero-Sanchez V.M., Maldonado-Alconada A.M., Amil-Ruiz F. et al. Ion Torrent and lllumina, two complementary RNA-seq platforms for constructing the holm oak (Quercus ilex) transcriptome. // PLoS One. 2019. V. 14. e0210356. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210356

Guiot J., Cramer W. Climate change: The 2015 Paris Agreement thresholds and Mediterranean basin ecosystems. // Science. 2016. V. 354 (6311). P. 465-468. https://doi.org/10.1126/science.aah5015

Guiry M.D. How many species of algae are there? // J Phycol. 2012. V. 48. P. 1057-1063. https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2012.01222.x

Gulyaeva A.A., Gorbalenya A.E. A nidovirus perspective on SARS-CoV-2. // BiochemBiophys Res Commun. 2021. V. 538. P. 24-34. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.015

Guo M., Song W. The growing U.S. bioeconomy: Drivers, development and constraints. // N Biotechnol. 2019. V. 49. P. 48-57. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2018.08.005

Gupta I., Adin S.N., Panda B.P., Mujeeb M. β-Carotene-production methods, biosynthesis from Phaffia rhodozyma, factors affecting its production during fermentation, pharmacological properties: A review. // Biotechnol Appl Biochem. 2022. V. 69. P. 2517-2529. https://doi.org/10.1002/bab.2301

Gupta P.K. Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research. // Trends in Biotechnology. 2008. V. 26. P. 602-611.

Gupta R., Bhardwaj K.N., Choudhary C. et al. Biofuels: The Environment-Friendly Energy Carriers. // In.: Biotechnology for Environmental Management and Resource Recovery. Eds. Kuhad R.C., Singh A - New Delhi, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, 2013. P. 125-148.

Haarlemmer G., Guizani C., Anouti S. et al. Analysis and comparison of bio-oils obtained by hydrothermal liquefaction and fast pyrolysis of beech wood. // Fuel. 2016. V. 174. P. 180-188.

Hadhoum L., Balistrou M., Burnens G. et al. Hydrothermal liquefaction of oil mill wastewater for bio-oil production in subcritical conditions. // Bioresour. Technol. 2016. V. 218. P. 9-17.

Hadley Kershaw E., Hartley S., McLeod C., Polson P. The Sustainable Path to a Circular Bioeconomy. // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. P. 542-545. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.10.015

Haft D.H., DiCuccio M., Badretdin A. et al. RefSeq: an update on prokaryotic genome annotation and curation. // Nucleic Acids Res. 2018. V. 46 (D1). P. D851-D860. https://doi.org/10.1093/nar/gkx1068

Hagstrom K., Axelsson S., Arvidsson H. et al. Exposure to wood dust, resin acids, and volatile organic compounds during production of wood pellets. // J Occup Environ Hyg. 2008. V. 5. P. 296-304. https://doi.org/10.1080/15459620801957225

Hájek M., Holecová M., Smolová H. et al. Current state and future directions of bioeconomy in the Czech Republic. // N Biotechnol. 2021. V. 61. P. 1-8. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.09.006

Hall R., Beale M., Fiehn O. et al. Plant metabolomics: the missing link in functional genomics strategies. // Plant Cell. 2002. V. 14. P. 1437-1440. https://doi.org/10.1105/tpc.140720

Hallioui A., Herrou B., Santos R.S. et al. Systems-based approach to contemporary business management: An enabler of business sustainability in a context of industry 4.0, circular economy, competitiveness and diverse stakeholders. // J Clean Prod. 2022. V. 373. 133819. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.133819

Hamacher M., Meyer H.E. HUPO Brain Proteome Project: aims and needs in proteomics. // Expert Rev Proteomics. 2005. V. 2. P. 1-3. https://doi.org/10.1586/14789450.2.1.1

Hammer S.K., Zhang Y., Avalos J.L. Mitochondrial compartmentalization confers specificity to the 2-ketoacid recursive pathway: increasing isopentanol production in Saccharomyces cerevisiae. // ACS synthetic biology 2020. V. 9. P. 546-555. https://doi.org/10.1021/acssynbio.9b00420

Han X., Gross R.W. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. // J Lipid Res. 2003. V. 44. P. 1071-1079. https://doi.org/10.1194/jlr.R300004-JLR200

Hanack K., Messerschmidt K., Listek M. Antibodies and Selection of Monoclonal Antibodies. // Adv Exp Med Biol. 2016. V. 917. P. 11-22. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32805-8_2

Hanash S. HUPO initiatives relevant to clinical proteomics. // Mol. Cell Proteomics. 2004. V. 3. P. 298-301.

Hansen J.E., Sato M., Lacis A. et al. Climate forcings in the industrial era. // Proc Natl Acad Sci U S A. 1998. V. 95. P. 12753-12758. https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12753

Haq Z.U., Saleem A., Khan A.A. et al. Nutrigenomics in livestock sector and its human-animal interface-a review. // Vet Anim Sci. 2022. V. 17. 100262. https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100262

Harith-Fadzilah N., Abd Ghani I., Hassan M. Omics-based approach in characterising mechanisms of entomopathogenic fungi pathogenicity: A case example of Beauveria bassiana // J King Saud Univ Sci 2021. V. 33. P. 101332. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101332

Harrieder E.M., Kretschmer F., Böcker S., Witting M. Current state-of-the-art of separation methods used in LC-MS based metabolomics and lipidomics. // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2022. V. 1188. 123069. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.123069

Hartmann E.M., Durighello E., Pible O. et al. Proteomics meets blue biotechnology: a wealth of novelties and opportunities. // Mar Genomics. 2014. V. 17. P. 35-42. https://doi.org/10.1016/j.margen.2014.04.003

Hashimshony T., Wagner F., Sher N., Yanai I. CEL-Seq: single-cell RNA-Seq by multiplexed linear amplification. // Cell Rep. 2012. V. 2. P. 666-673. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.003

Hasgall A., Saenen B., Borrell-Damian L. et al. Doctoral education in Europe today: approaches and institutional structures. // EUA CDE. 2019. URL: https://www.eua-cde.org/downloads/publications/online%20eua%20cde%20survey%2016.01.2019.pdf

Hasselström L., Thomas J.B., Nordström J. et al. Socioeconomic prospects of a seaweed bioeconomy in Sweden. // Sci Rep. 2020. V. 10. 1610. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58389-6

Haszeldine R.S., Flude S., Johnson G., Scott V. Negative emissions technologies and carbon capture and storage to achieve the Paris Agreement commitments. // Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2018. V. 376. 20160447. https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0447

He D., Zhang D., Li T. et al. Whole-Genome Identification and Comparative Expression Analysis of Anthocyanin Biosynthetic Genes in Brassica napus. // Front Genet. 2021. V. 12. 764835. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.764835

He F. Human liver proteome project: plan, progress, and perspectives. // Mol Cell Proteomics. 2005. V. 4. P. 1841-1848.

He M., Wen J., Yin Y., Wang P. Metabolic engineering of Bacillus subtilis based on genome-scale metabolic model to promote fengycin production. // 3 Biotech. 2021. V. 11. 448. https://doi.org/10.1007/s13205-021-02990-7

He Z., Yang D., Fan X. et al. The Roles and Mechanisms of lncRNAs in Liver Fibrosis. // Int J Mol Sci. 2020. V. 21. 1482. https://doi.org/10.3390/ijms21041482

Heinicke F., Zhong X., Zucknick M. et al. Systematic assessment of commercially available low-input miRNA library preparation kits. // RNA Biol. 2020. V. 17. P. 75-86.

Hellweg C.E., Spitta L.F., Kopp K. et al. Evaluation of an international doctoral educational program in space life sciences: The Helmholtz Space Life Sciences Research School (SpaceLife) in Germany. // Advances in Space Research. 2016. V. 57. P. 378-397. http://dx.doi.org/10.1016/j.asr.2015.10.039

Hensen P. The «Bologna Process» in European higher education: impact of bachelor`s and master`s degrees on German medical education. // Teach Learn Med. 2010. V. 22. P. 142-147. https://doi.org/10.1080/10401331003656710

Hespell R.B. Extraction and characterization of hemicellulose from the corn fiber produced by corn wet-milling processes. // J Agric Food Chem. 1998. V. 46. P. 2615-2619.

Heux S., Meynial-Salles I., O'Donohue M.J., Dumon C. White biotechnology: State of the art strategies for the development of biocatalysts for biorefining. // Biotechnology Advances. 2015. V. 33. P. 1653-1670. http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.004

Hidalgo P., Ciudad G., Schober S. et al. Biodiesel synthesis by direct transesterification of microalga Botryococcus braunii with continuous methanol reflux. // Bioresour. Technol. 2015. V. 181. P. 32-39. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2015.01.047

Hirabayashi J., Arata Y., Kasai K. Glycome project: concept, strategy and preliminary application to Caenorhabditis elegans. // Proteomics. 2001. V. 1. P. 295-303. https://doi.org/10.1002/1615-9861(200102)1:2<295::AID-PROT295>3.0.CO;2-C

Hittinger C.T., Rokas A., Bai F.Y. et al. Genomics and the making of yeast biodiversity. // Curr Opin Genet Dev. 2015. V. 35. P. 100-109. https://doi.org/10.1016/j.gde.2015.10.008

Hirvonen J., Salminen O., Vuorensola K. et al. Pharmacy Practice and Education in Finland. // Pharmacy (Basel). 2019. V. 7. 21. https://doi.org/10.3390/pharmacy7010021

Ho M. Inaugural Editorial: Searching for Magic Bullets. // Antib Ther. 2018. V. 1. P. 1-5. https://doi.org/10.1093/abt/tby001

Holmgren S., D'Amato D., Giurca A. Bioeconomy imaginaries: A review of forest-related social science literature. // Ambio. 2020. V. 49. P. 1860-1877. https://doi.org/10.1007/s13280-020-01398-6

Hon C.C., Ramilowski J.A., Harshbarger J. et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. // Nature. 2017. V. 543 (7644). P. 199-204. https://doi.org/10.1038/nature21374

Hong J., Yang L., Zhang D., Shi J. Plant Metabolomics: An Indispensable System Biology Tool for Plant Science. // Int J Mol Sci. 2016. V. 17. 767. https://doi.org/10.3390/ijms17060767

Hosseinzadeh-Bandbafha H., Nazemi F., Khounani Z. et al. Safflower-based biorefinery producing a broad spectrum of biofuels and biochemicals: A life cycle assessment perspective. // Sci Total Environ. 2022. V. 802. 149842. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149842

Höybye C., Beck-Peccoz P., Murray R.D. et al. Safety and effectiveness of replacement with biosimilar growth hormone in adults with growth hormone deficiency: results from an international, post-marketing surveillance study (PATRO Adults). // Pituitary. 2021. V. 24. P. 622-629. https://doi.org/10.1007/s11102-021-01139-2

Hu C., van der Heijden R., Wang M. et al. Analytical strategies in lipidomics and applications in disease biomarker discovery. // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009. V. 877. P. 2836-2846. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.01.038

Hu Y., Lan W., Miller D. Next-Generation Sequencing for MicroRNA Expression Profile. // Methods Mol Biol. 2017. V. 1617. P. 169-177. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7046-9_12

Hua R., Cheng J., Yang L. et al. Development and characterization of in vitro self-assembled recombinant human follicle stimulating hormone originated from goat mammary epithelial cells. // Mol Cell Endocrinol. 2021. V. 526. 111211. https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111211

Huang D., Liu J., Qi Y. et al. Synergistic hydrolysis of xylan using novel xylanases, beta-xylosidases, and an alpha-L-arabinofuranosidase from Geobacillus thermodenitrificans NG80-2. // Appl Microbiol Biotechnol. 2017. V. 101. P. 6023-6037. https://doi.org/10.1007/s00253-017-8341-2

Huang J.N., Wen B., Xu L. et al. Micro/nano-plastics cause neurobehavioral toxicity in discus fish (Symphysodon aequifasciatus): Insight from brain-gut-microbiota axis. // J Hazard Mater. 2022. V. 421. 126830. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126830

Huang S., Wang B., Li X. et al. Industry 5.0 and Society 5.0 – Comparison, complementation and co-evolution. // J Manuf Syst. 2022. V. 64. P. 424-428. https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2022.07.010

Huang X.C., Quesada M.A., Mathies R.A. DNA sequencing using capillary array electrophoresis. // Anal Chem. 1992. V. 64. P. 2149-2154. https://doi.org/10.1021/ac00042a021

Huddart J.E.A., Crawford A.J., Luna-Tapia A.L. et al. EBP-Colombia and the bioeconomy: Genomics in the service of biodiversity conservation and sustainable development. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2022. V. 119. e2115641119. https://doi.org/10.1073/pnas.2115641119

Huisman J., Naidoo R. The Professional Doctorate: from Anglo-Saxon to European Challenges // Higher Education Management and Policy. 2006. V. 18. P. 1-13. https://doi.org/10.1787/hemp-v18-art11-en

Humphreys H., Stevens N., Burke L. et al. Core curriculum in pathology for future Irish medical students. // Ir J Med Sci. 2022. V. 191. P. 1799-1807. https://doi.org/10.1007/s11845-021-02774-1

Hüner N.P.A., Smith D.R., Cvetkovska M. et al. Photosynthetic adaptation to polar life: Energy balance, photoprotection and genetic redundancy. // J Plant Physiol. 2022. V. 268. 153557. https://doi.org/10.1016/j.jplph.2021.153557

Huy M., Kristin Vatland A., Kumar G. Nutraceutical productions from microalgal derived compounds via circular bioeconomy perspective. // Bioresour Technol. 2022. V. 347. 126575. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126575

Ibáñez C., Simó C., García-Cañas V. et al. Metabolomics, peptidomics and proteomics applications of capillary electrophoresis-mass spectrometry in Foodomics: a review. // Anal Chim Acta. 2013. V. 802. P. 1-13. https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.07.042

Idle J.R., Gonzalez F.J. Metabolomics. // Cell Metab. 2007. V. 6. P. 348-351. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.005

Imbert E. Food waste valorization options: opportunities from the bioeconomy. // Open. Agri. 2017. V. 2. P. 195-204. https://doi.org/10.1515/opag-2017-0020

Imelfort M., Edwards D. De novo sequencing of plant genomes using second-generation technologies. // Brief Bioinform. 2009. V. 10 (6). P. 609-618. https://doi.org/10.1093/bib/bbp039

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. // Nature. 2001. V. 409. P. 860-921.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. // Nature. 2004. V. 431. P. 931-945.

Ioelovich M. Cellulose as a nanostructured polymer: a short review. // Bioresources. 2008. V. 3. P. 1403-1418.

Ishika T., Nwoba E.G., Kwambai C., Moheimani N.R. How harvesting frequency influence the biomass and lipid productivities of Nannochloropsis sp. // Algal Res. 2021. V. 53. 102074. https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102074

Islam Z.U., Zhisheng Y., Hassan el B. et al. Microbial conversion of pyrolytic products to biofuels: a novel and sustainable approach toward second-generation biofuels. // J Ind Microbiol Biotechnol. 2015. V. 42. P. 1557-1579.

Itoh T., Makino T. Capturing hidden regulation based on noise change of gene expression level from single cell RNA-seq in yeast. // Sci Rep. 2021. V. 11. 22547. https://doi.org/10.1038/s41598-021-01558-y

Izquierdo J.A., Sizova M.V., Lynd L.R. Diversity of bacteria and glycosyl hydrolase family 48 genes in cellulolytic consortia enriched from thermophilic biocompost. // Appl Environ Microbiol. 2010. V. 76. P. 3545-3553.

Fache M., Boutevin B., Caillol S. Vanillin production from lignin and its use as a renewable chemical. ACS Sustain Chem Eng. 2016. V. 4. P. 35-46. https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.5B01344

Jabłoński S.J., Kułażyński M., Sikora I., Łukaszewicz M. The influence of different pretreatment methods on biogas production from Jatropha curcas oil cake. // J Environ Manage. 2017. V. 203 (Pt2). P. 714-719. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.06.001

Jacobs D.M., van den Berg M.A., Hall R.D. Towards superior plant-based foods using metabolomics. // Curr Opin Biotechnol. 2021. V. 70. P. 23-28. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.010

Jaffur N., Jeetah P., Kumar G. A review on enzymes and pathways for manufacturing polyhydroxybutyrate from lignocellulosic materials. // 3 Biotech. 2021. V. 11. 483. https://doi.org/10.1007/s13205-021-03009-x

Jain A., Balasubramanian R., Srinivasan M.P. Hydrothermal conversion of biomass waste to activated carbon with high porosity: a review. // Chem. Eng. J. 2016. V. 283. P. 789-805.

Jaiswal D., Sahasrabuddhe D., Wangikar P.P. Cyanobacteria as cell factories: the roles of host and pathway engineering and translational research. // Curr Opin Biotechnol. 2022. V. 73. P. 314-322. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.09.010

Jansen R., Embden J.D., Gaastra W., Schouls L.M. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. // Mol Microbiol. 2002. V. 43 . P.1565-1575.

Jarroux J., Morillon A., Pinskaya M. History, Discovery, and Classification of lncRNAs. // Adv Exp Med Biol. 2017. V. 1008. P. 1-46. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_1

Jaspers M.W., Hasman A. The new set-up of the medical informatics Master of Science program at the University of Amsterdam. // Int J Med Inform. 2007. V. 76 (Suppl 3). P. S369-376. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.04.001

Jathar S., Kumar V., Srivastava J., Tripathi V. Technological Developments in lncRNA Biology. // Adv Exp Med Biol. 2017. V. 1008. P. 283-323. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_10

Jehn A. The relationship between postsecondary education and adult health behaviors. // SSM Popul Health. 2021. V. 17. 100992. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100992

Jenouvrier S., Holland M., Iles D. et al. The Paris Agreement objectives will likely halt future declines of emperor penguins. // Glob Chang Biol. 2020. V. 26. P. 1170-1184. https://doi.org/10.1111/gcb.14864

Jeong H., Barbe V., Lee C.H. et al. Genome sequences of Escherichia coli B strains REL606 and BL21(DE3). // J Mol Biol. 2009. V. 394. P. 644-652. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.09.052

Jeong S.K., Hancock W.S., Paik Y.K. GenomewidePDB 2.0: A Newly Upgraded Versatile Proteogenomic Database for the Chromosome-Centric Human Proteome Project. // J Proteome Res. 2015. V. 14. P. 3710-3719. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00541

Jers C., Kalantari A., Garg A., Mijakovic I. Production of 3-Hydroxypropanoic Acid From Glycerol by Metabolically Engineered Bacteria. // Front Bioeng Biotechnol. 2019. V. 7. 124. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00124

Jhun H., Park H.Y., Hisham Y. et al. SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) Variant: A Unique T478K Mutation in Receptor Binding Motif (RBM) of Spike Gene. // Immune Netw. 2021. V. 21. e32. https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e32

Jiang B., Kauffman A.E., Li L. et al. Health impacts of environmental contamination of micro- and nanoplastics: a review. // Environ Health Prev Med. 2020. V. 25. 29. https://doi.org/10.1186/s12199-020-00870-9

Jiang F., Doudna J.A. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. // Annu Rev Biophys. 2017. V. 46. P. 505-529. https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822

Jiang Z., Zhou X., Li R. et al. Whole transcriptome analysis with sequencing: methods, challenges and potential solutions. // Cell Mol Life Sci. 2015. V. 72. P. 3425-3439. https://doi.org/10.1007/s00018-015-1934-y

Jimenez-Rosado M., Perez-Puyana V., Guerrero A., Romero A. Micronutrient-controlled-release protein-based systems for horticulture: Micro vs. nanoparticles. // Industrial Crops & Products. 2022. V. 185. 115128. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115128

Jimenez-Sanchez G. Genomics innovation: transforming healthcare, business, and the global economy. // Genome. 2015. V. 58. P. 511-517. https://doi.org/10.1139/gen-2015-0121

Jin H., Dong G., Zou L. et al. History and status quo of higher public health education in China. // Public Health Rev. 2020. V. 41. 12. https://doi.org/10.1186/s40985-020-00120-x

Joelsson E., Erdei B., Galbe M., Wallberg O. Techno-economic evaluation of integrated first- and second-generation ethanol production from grain and straw. // Biotechnol Biofuels. 2016. V. 9. 1. https://doi.org/10.1186/s13068-015-0423-8

Johnson C.W., Abraham P.E., Linger J.G. et al. Beckham GT: Eliminating a global regulator of carbon catabolite repression enhances the conversion of aromatic lignin monomers to muconate in Pseudomonas putida KT2440. // Metab Eng Commun. 2017. V. 5. P. 19-25.

Joiner J., Zhuangrong Huang Z., McHugh K. et al. Process modeling of recombinant adeno-associated virus production in HEK293 cells. // Current Opinion in Chemical Engineering. 2022. V. 36. 100823. https://doi.org/10.1016/j.coche.2022.100823

Jones H.E., Wilson P.B. Progress and opportunities through use of genomics in animal production. // Trends in Genetics. 2022. V. 38. P. 1228-1252. https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.06.014

Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. // Lancet. 2021. V. 397. P. 642-643. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4

Jongeneel C.V. Searching the expressed sequence tag (EST) databases: panning for genes. // Brief Bioinform. 2000. V. 1. P. 76-92. https://doi.org/10.1093/bib/1.1.76

Joshia G., Pandey K.J., Rana S., Rawat S.D. Challenges and opportunities for the application of biofuel. // Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2017. V. 79. P. 850-866.

Jozala A.F., Geraldes D.C., Tundisi L.L. et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. // Braz J Microbiol. 2016. V. 47 (Suppl 1). P. 51-63. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007

Kadoya N., Karasawa K., Sumida I. et al. The current status of education and career paths of students after completion of medical physicist programs in Japan: a survey by the Japanese Board for Medical Physicist Qualification. // Radiol Phys Technol. 2015. V. 8. P. 278-285. https://doi.org/10.1007/s12194-015-0317-2

Kallivroussis L., Natsis A., Papadakis G. The energy balance of sunflower production for biodiesel in Greece. // Biosyst. Eng. 2002. V. 81. P. 347-354.

Kampers L.F.C., Asin-Garcia E., Schaap P.J. et al. From Innovation to Application: Bridging the Valley of Death in Industrial Biotechnology. // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. P. 1240-1242. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.04.010

Kandi V. Medical Education and Research in India: A Teacher's Perspective. // Cureus. 2022. V. 14. e24680. https://doi.org/10.7759/cureus.24680

Kang N.K., Baek K., Koh H.G. et al. Microalgal metabolic engineering strategies for the production of fuels and chemicals. // Bioresour Technol. 2022. V. 345. 126529. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126529

Kant P., Wu S. The extraordinary collapse of Jatropha as a global biofuel. // Environmental Science & Technology. 2011. V. 45. P. 7114-7115.

Kao P.Y., Leung K.H., Chan L.W. et al. Pathway analysis of complex diseases for GWAS, extending to consider rare variants, multi-omics and interactions. // Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2017. V. 1861. P. 335-353. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.11.030

Kaput J., Ordovas J.M., Ferguson L. et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. // Br J Nutr. 2005. V. 94. P. 623-632. https://doi.org/10.1079/bjn20051585

Kariyazono R., Osanai T. Identification of genome-wide distribution of cyanobacterial group 2 sigma factor SigE accountable for its regulon. // Plant J. 2022. V. 110. P. 548-561. https://doi.org/10.1111/tpj.15687

Kartik A., Akhil D., Lakshmi D. et al. A critical review on production of biopolymers from algae biomass and their applications. // Bioresour Technol. 2021. V. 329. 124868. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124868

Kato Y., Hasunuma T. Metabolic Engineering for Carotenoid Production Using Eukaryotic Microalgae and Prokaryotic Cyanobacteria. // Adv Exp Med Biol. 2021. V. 1261. P. 121-135. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7360-6_10

Kato Y., Inabe K., Hidese R. et al. Metabolomics-based engineering for biofuel and bio-based chemical production in microalgae and cyanobacteria: A review. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt A). 126196. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126196

Kawaguchi H., Takada K., Elkasaby T. et al. Recent advances in lignocellulosic biomass white biotechnology for bioplastics. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt B). 126165. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126165

Kaznessis Y.N. Models for synthetic biology. // BMC Syst Biol. 2007. V. 1. 47. https://doi.org/10.1186/1752-0509-1-47

Kedia S.B., Baker J.C., Carbonell R.G. et al. Biomanufacturing readiness levels [BRL]-A shared vocabulary for biopharmaceutical technology development and commercialization. // Biotechnol Bioeng. 2022. V. 119. P. 3526-3536. https://doi.org/10.1002/bit.28227

Kelly R.T. Single-cell Proteomics: Progress and Prospects. // Mol Cell Proteomics. 2020. V. 19. P. 1739-1748. https://doi.org/10.1074/mcp.R120.002234

Kenealy W.R., Cao Y., Weimer P.J. Production of caproic acid by cocultures of ruminal cellulolytic bacteria and Clostridium kluyveri grown on cellulose and ethanol. // Appl Microbiol Biotechnol. 1995. V. 44. P. 507-513. https://doi.org/10.1007/s002530050590

Keneni Y.G., Marchetti J.M. Oil extraction from plant seeds for biodiesel production. // AIMS Energy. 2017. V. 5. P. 316-340. https://doi.org/10.3934/energy.2017.2.316

Keogh J., Russel-Roberts E. Exchange programmes and student mobility: meeting student's expectations or an expensive holiday? // Nurse Educ Today. 2009. V. 29. P. 108-116. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2008.07.006

Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. // Biotechnol Appl Biochem. 2018. V.65. P. 306-322.

Khan A.H., López-Maldonado E.A., Khan N.A. et al. Current solid waste management strategies and energy recovery in developing countries - State of art review. // Chemosphere. 2022. V. 291. (Pt 3). 133088. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133088

Khan S.I., Zarin A., Ahmed S. et al. Degradation of lignin by Bacillus altitudinis SL7 isolated from pulp and paper mill effluent. // Water Sci Technol. 2022. V. 85. P. 420-432. https://doi.org/10.2166/wst.2021.610

Khanam T., Khalid F., Manzoor W. et al. Environmental sustainability assessment of biodiesel production from Jatropha curcas L. seeds oil in Pakistan. // PLoS One. 2021. V. 16. e0258409. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258409

Khanna P., Roberts C., Lane A.S. Designing health professional education curricula using systems thinking perspectives. // BMC Med Educ. 2021. V. 21. 20. https://doi.org/10.1186/s12909-020-02442-5

Khayrova A., Lopatin S., Varlamov V. Obtaining chitin, chitosan and their melanin complexes from insects // Int J Biol Macromol. 2021. V. 167. P. 1319-1328. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.086

Khetkorn W., Rastogi R.P., Incharoensakdi A. et al. Microalgal hydrogen production - A review. // Bioresour Technol. 2017. V. 243. P. 1194-1206. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.07.085

Khorkova O., Myers A.J., Hsiao J., Wahlestedt C. Natural antisense transcripts. // Hum Mol Genet. 2014. V. 23 (R1). P. R54-63. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu207

Khwanjaisakun N., Amornraksa S., Simasatitkul L. et al. Techno-economic analysis of vanillin production from Kraft lignin: Feasibility study of lignin valorization. // Bioresour. Technol. 2020. V. 299. 122559. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122559

Kim H., Shim J.E., Shin J., Lee I. EcoliNet: a database of cofunctional gene network for *Escherichia coli*. // Database (Oxford). 2015. V. 2015. bav001. https://doi.org/10.1093/database/bav001

Kim K.D., Kang Y., Kim C. Application of Genomic Big Data in Plant Breeding: Past, Present, and Future. // Plants (Basel). 2020. V. 9. 1454. https://doi.org/10.3390/plants9111454

Kim S., Ishizawa H., Inoue D. et al. Microalgal transformation of food processing byproducts into functional food ingredients. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt B). 126324. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126324

Kim V.N., Nam J.W. Genomics of microRNA. // Trends Genet. 2006. V. 22. P. 165-173. https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.01.003

Kim Y., Tanaka K., Matsuoka S. Environmental and economic effectiveness of the Kyoto Protocol. // PLoS One. 2020. V. 15. e0236299. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236299

Kircher M., Maurer K-H. Herzberg D. KBBE: The knowledge-based bioeconomy: Concept, status and future prospects. // EFB Bioecon J. 2022. V. 2. 100034. https://doi.org/10.1016/j.bioeco.2022.100034

Kirnbauer B., Ali K. Twenty years after the launch of Bologna Process-What is the status of harmonisation of dental education? // Eur J Dent Educ. 2020. V. 24. P. 103-108. https://doi.org/10.1111/eje.12473

Kishimoto K., Urade R., Ogawa T., Moriyama T. Nondestructive quantification of neutral lipids by thin-layer chromatography and laser-fluorescent scanning: suitable methods for “lipidome” analysis. // Biochem Biophys Res Commun. 2001. V. 281. P. 657-662. https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4404

Klingenberg C.O., Borges M.A.V. Antunes J.A.V. Industry 4.0: What makes it a revolution? A historical framework to understand the phenomenon. // Technol Soc. 2022. V. 70. 102009. https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2022.102009

Klose J. Systematic analysis of the total proteins of a mammalian organism: principles, problems and implications for sequencing the human genome. // Electrophoresis. 1989. V. 10. P. 140-152.

Kobras C.M., Fenton A.K., Sheppard S.K. Next-generation microbiology: from comparative genomics to gene function. // Genome Biol. 2021. V. 22. 123. https://doi.org/10.1186/s13059-021-02344-9

Kobus R., Abuín J.M., Müller A., et al. A big data approach to metagenomics for all-food-sequencing. // BMC Bioinformatics. 2020. V. 21. 102. https://doi.org/10.1186/s12859-020-3429-6

Koch C.A., Sharda P., Patel J. et al. Climate Change and Obesity. // Horm Metab Res. 2021. V. 53. P. 575-587. https://doi.org/10.1055/a-1533-2861

Koelmans A.A., Mohamed Nor N.H., Hermsen E. et al. Microplastics in freshwaters and drinking water: Critical review and assessment of data quality. // Water Res. 2019. V. 55. P. 410-422. https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.02.054

Koh J.C.O., Barbulescu D.M., Norton S. et al. A multiplex PCR for rapid identification of Brassica species in the triangle of U. Plant Methods. 2017. V. 13. 49. https://doi.org/10.1186/s13007-017-0200-8

Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // Nature. 1975. V. 256. P. 495-497.

Kono N., Arakawa K. Nanopore sequencing: Review of potential applications in functional genomics. // Dev Growth Differ. 2019. V. 61. P. 316-326. https://doi.org/10.1111/dgd.12608

Kondo A., Ishii J., Hara K.Y., et al. Development of microbial cell factories for bio-refinery through synthetic bioengineering. // J Biotechnol. 2013. V. 163. P. 204-216.

Koonin E.V., Makarova K.S., Zhang F. Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. // Curr Opin Microbiol. 2017. V. 37. P. 67-78.

Koster C.C., Postma E.D., Knibbe E. et al. Synthetic Genomics from a Yeast Perspective. // Front Bioeng Biotechnol. 2022. V. 10. 869486. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.869486

Kotagama O.W., Jayasinghe C.D., Abeysinghe T. Era of Genomic Medicine: A Narrative Review on CRISPR Technology as a Potential Therapeutic Tool for Human Diseases. // Biomed Res Int. 2019. V. 2019. 1369682. https://doi.org/10.1155/2019/1369682

Kothari N., Holwerda E.K., Cai C.M. et al. Biomass augmentation through thermochemical pretreatments greatly enhances digestion of switchgrass by Clostridium thermocellum. // Biotechnol Biofuels. 2018. V. 11. 219. https://doi.org/10.1186/s13068-018-1216-7

Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. // Nucleic Acids Res. 2011. V. 39 (Database issue). P. D152-157. https://doi.org/10.1093/nar/gkq1027

Kricka W, James TC, Fitzpatrick J, Bond U. Engineering Saccharomyces pastorianus for the co-utilisation of xylose and cellulose from biomass. // Microb Cell Fact. 2015. V. 14. 61. https://doi.org/10.1186/s12934-015-0242-4

Kristal B.S., Shurubor Y.I. Metabolomics: opening another window into aging. // Sci Aging Knowledge Environ. 2005. V. 2005. pe19. https://doi.org/10.1126/sageke.2005.26.pe19

Krug O., Thomas A., Malerød-Fjeld H. et al. Analysis of new growth promoting black market products. // Growth Horm IGF Res. 2018. V. 41. P. 1-6. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.05.001

Krüger A., Schäfers C., Busch P., Antranikian G. Digitalization in microbiology - Paving the path to sustainable circular bioeconomy. // N Biotechnol. 2020. V. 59. P. 88-96. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.06.004

Krupovic M., Cvirkaite-Krupovic V., Iranzo J. et al. Viruses of archaea: Structural, functional, environmental and evolutionary genomics. // Virus Res. 2018. V. 244. P. 181-193. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.11.025

Kuiper H.A., Kleter G.A., Noteborn H.P., Kok E.J. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. // Plant J. 2001. V. 27 (6). P. 503-528. https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.2001.01119.x

Kuks J.B. The bachelor-master structure (two-cycle curriculum) according to the Bologna agreement: a Dutch experience. // GMS Z Med Ausbild. 2010. V. 27. Doc33. https://doi.org/10.3205/zma000670

Kumar S., Basu M., Ghosh P. et al. COVID-19: Clinical status of vaccine development to date. // Br J Clin Pharmacol. 2023. V. 89. P. 114-149.

Kundariya N., Mohanty S.S., Varjani S. et al. A review on integrated approaches for municipal solid waste for environmental and economical relevance: Monitoring tools, technologies, and strategic innovations. // Bioresource Technology. 2021. V. 342. 125982. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125982

Kuo E.Y., Yang R.Y., Chin Y.Y. et al. Multiomics approaches and genetic engineering of metabolism for improved biorefinery and wastewater treatment in microalgae. // Biotechnol J. 2022. V. 17. e2100603. https://doi.org/10.1002/biot.202100603

Kuribayashi T., Lankinen P., Hietala S., Mikkonen K.S. Dense and continuous networks of aerial hyphae improve flexibility and shape retention of mycelium composite in the wet state. // Composites: Part A. 2022. V. 152. 106688. https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2021.106688

Kurz H.D. Innovations and profits: Schumpeter and the classical heritage. // J Econ Behav Organiz. 2008. V. 67. P. 263-278. https://doi.org/10.1016/j.jebo.2007.08.003

Kusmayadi A., Leong Y.K., Yen H.W. et al. Microalgae as sustainable food and feed sources for animals and humans - Biotechnological and environmental aspects. // Chemosphere. 2021. V. 271. 129800. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129800

Kwak S., Jo J.H., Yun E.J. et al. Production of biofuels and chemicals from xylose using native and engineered yeast strains. // Biotechnol Adv. 2019. V. 37. P. 271-283. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.12.003

Lachmann D., Martius T., Eberle J. et al. Regulations and practices of structured doctoral education in the life sciences in Germany // PLoS One. 2020. V. 15. e0233415. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233415

Ladisch M.R., Kohlmann K.L. Recombinant human insulin. // Biotechnol Prog. 1992. V. 8. P. 469-478.

Lafarga T., Fernández-Sevilla J.M., González-López C., Acién-Fernández F.G. Spirulina for the food and functional food industries. // Food Res Int. 2020. V. 137. 109356. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109356

Lafrenière D., Hurlimann T., Menuz V., Godard B. Evaluation of a cartoon-based knowledge dissemination intervention on scientific and ethical challenges raised by nutrigenomics/nutrigenetics research. // Eval Program Plann. 2014. V. 46. P. 103-114. https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2014.06.002

Lahens N.F., Ricciotti E., Smirnova O. et al. A comparison of Illumina and Ion Torrent sequencing platforms in the context of differential gene expression. // BMC Genomics. 2017. V. 18. 602. https://doi.org/10.1186/s12864-017-4011-0

Lahtinen P., Leino-Kilpi H., Salminen L. Nursing education in the European higher education area - variations in implementation. // Nurse Educ Today. 2014. V. 34. P. 1040-1047. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.09.011

Lainez M., González J.M., Aguilar A., Vela C. Spanish strategy on bioeconomy: Towards a knowledge based sustainable innovation. // N Biotechnol. 2018. V. 40 (Pt A). P. 87-95. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.05.006

Lakatos G.E., Ranglová K., Manoel J.C. et al. Bioethanol production from microalgae polysaccharides. // Folia Microbiol (Praha). 2019. V. 64. P. 627-644. https://doi.org/10.1007/s12223-019-00732-0

Lam S.M., Tian H., Shui G. Lipidomics, en route to accurate quantitation. // Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2017. V. 1862. P. 752-761. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.02.008

Lan W., Lu F., Regner M. et al. Tricin, a flavonoid monomer in monocot lignification. // Plant Physiol. 2015. V. 167. P. 1284-1295.

Landon L.A., Zou J., Deutscher S.L. Is phage display technology on target for developing peptide-based cancer drugs? // Curr Drug Discov Technol. 2004. V. 1. P. 113-132. https://doi.org/10.2174/1570163043335108

Laskay Ü.A., Lobas A.A., Srzentić K. et al. Proteome digestion specificity analysis for rational design of extended bottom-up and middle-down proteomics experiments. // J Proteome Res. 2013. V. 12. P. 5558-5569. https://doi.org/10.1021/pr400522h

Latimer B., Bergin D.A., Guntu V. et al. Integrating Model-Based Approaches into a Neuroscience Curriculum-An Interdisciplinary Neuroscience Course in Engineering. // IEEE Trans Ed. 2019. V. 62. P. 48-56. https://doi.org/10.1109/te.2018.2859411

Laupland K.B., Edwards F., Dhanani J. Determinants of research productivity during postgraduate medical education: a structured review. // BMC Med Educ. 2021. V. 21. 567. https://doi.org/10.1186/s12909-021-03010-1

Lauritano C., Ferrante M.I., Rogato A. Marine Natural Products from Microalgae: An -Omics Overview. // Mar Drugs. 2019. V. 17. 269. https://doi.org/10.3390/md17050269

Le Y., Lou X., Yu C. et al. Integrated metabolomics analysis of Lactobacillus in fermented milk with fish gelatin hydrolysate in different degrees of hydrolysis. // Food Chemistry. 2023. V. 408. 135232. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135232

Leão L.L., Tangen G., Barca M.L. et al. Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain? // Med Hypotheses. 2020. V. 139. 109614. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109614

Ledesma-Amaro R., Dulermo T., Nicaud J.M. Engineering Yarrowia lipolytica to produce biodiesel from raw starch. // Biotechnol Biofuels. 2015. V. 8. 148. https://doi.org/10.1186/s13068-015-0335-7

Ledsgaard L., Kilstrup M., Karatt-Vellatt A. et al. Basics of Antibody Phage Display Technology. // Toxins (Basel). 2018. V. 10. 236. https://doi.org/10.3390/toxins10060236

Ledsgaard L., Ljungars A., Rimbault C. et al. Advances in antibody phage display technology. // Drug Discov Today. 2022. V. 27. P. 2151-2169. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.002

Lee D., Redfern O., Orengo C. Predicting protein function from sequence and structure. // Nat Rev Mol Cell Biol. 2007. V. 8. P. 995-1005.

Lee J.W., Lee Y.G., Jin Y.S., Rao C.V. Metabolic engineering of non-pathogenic microorganisms for 2,3-butanediol production. // Appl Microbiol Biotechnol. 2021. V. 105. P. 5751-5767. https://doi.org/10.1007/s00253-021-11436-2

Lee J.W., Maria-Solano M.A., Vu T.N.L. et al. Big data and artificial intelligence (AI) methodologies for computer-aided drug design (CADD). // Biochemical Society Transactions. 2022. V. 50. P. 241-252. https://doi.org/10.1042/BST20211240

Lee L.G., Connell C.R., Woo S.L. et al. DNA sequencing with dye-labeled terminators and T7 DNA polymerase: effect of dyes and dNTPs on incorporation of dye-terminators and probability analysis of termination fragments. // Nucleic Acids Res. 1992. V. 20. P. 2471-2483. https://doi.org/10.1093/nar/20.10.2471

Lee S.B., Tremaine M., Place M. et al. Crabtree/Warburg-like aerobic xylose fermentation by engineered Saccharomyces cerevisiae. // Metab Eng. 2021. V. 68. P. 119-130. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2021.09.008

Lee T.L., Xiao A., Rennert O.M. Identification of novel long noncoding RNA transcripts in male germ cells. // Methods Mol Biol. 2012. V. 825. P. 105-114. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-436-0_9

Lee W.C., Kuan W.C. Miscanthus as cellulosic biomass for bioethanol production. // Biotechnol J. 2015. V. 10. P. 840-854. https://doi.org/10.1002/biot.201400704

Leenaars M., Hendriksen C.F. Critical steps in the production of polyclonal and monoclonal antibodies: evaluation and recommendations. // ILAR J. 2005. V. 46. P. 269-79. https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.269

Legrain P., Aebersold R., Archakov A., et al. The human proteome project: Current state and future direction. // Mol Cell Proteomics. 2011. V. 10 M111.009993. https://doi.org/10.1074/mcp.M111.009993

Lei M., Zheng G., Ning Q. et al. Translation and functional roles of circular RNAs in human cancer. // Mol Cancer. 2020. V. 19. 30. doi: 10.1186/s12943-020-1135-7.

Leme D.M., Grummt T., Heinze R. et al. An overview of biodiesel soil pollution: data based on cytotoxicity and genotoxicity assessments. // J Hazard Mater. 2012. V. 199-200. P. 343-349. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.11.026

Leng J., Sha W., Wang B. et al. Industry 5.0: Prospect and retrospect. // J Manuf Syst. 2022. V. 65. P. 279-295. https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2022.09.017

Lenting H.B.M., Warmoeskerken M.M.C.G. Mechanism of interaction between cellulose action and applied shear force, an hypothesis. // J Biotechnol. 2001. V. 89. P. 217-226.

León G., Herrera M., Vargas M. et al. Development and characterization of two equine formulations towards SARS-CoV-2 proteins for the potential treatment of COVID-19. // Sci Rep. 2021. V. 11. 9825. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89242-z

Leong Y.K., Chew K.W., Chen W.H. et al. Reuniting the Biogeochemistry of Algae for a Low-Carbon Circular Bioeconomy. // Trends Plant Sci. 2021. V. 26. P. 729-740. https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.12.010

Lestander T.A., Johnsson B., Grothage M. NIR techniques create added values for the pellet and biofuel industry. // Bioresour Technol. 2009. V. 100. P. 1589-1594. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.08.001

Levy R., Forsyth C.M., LaPorte S.L. et al. Fine and domain-level epitope mapping of botulinum neurotoxin type A neutralizing antibodies by yeast surface display. // J Mol Biol. 2007. V. 365. P. 196-210. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.09.084

Levy S.E., Boone B.E. Next-Generation Sequencing Strategies. // Cold Spring HarbPerspect Med. 2019. V. 9. a025791. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025791

Lewis J. The vulnerability of small island States to sea level rise: the need for holistic strategies. // Disasters. 1990. V. 14. P. 241-249. https://doi.org/10.1111/j.1467-7717.1990.tb01066.x

Li B., Ding Y., Cheng X. et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice. // Chemosphere. 2019. V. 244. 125492. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125492

Li M., Pu Y., Ragauskas A.J. Current Understanding of the Correlation of Lignin Structure with Biomass Recalcitrance. // Front Chem. 2016. V. 4. 45. https://doi.org/10.3389/fchem.2016.00045

Li P., Wang X., Luo Y., Yuan X. Sustainability evaluation of microalgae biodiesel production process integrated with nutrient close-loop pathway based on emergy analysis method. // Bioresour Technol. 2022. V. 346. 126611. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126611

Li R., Tan Y., Zhang H. Regulators of Starch Biosynthesis in Cereal Crops. // Molecules. 2021. V. 26. 7092. https://doi.org/10.3390/molecules26237092

Li T., Elhadi D., Chen G.Q. Co-production of microbial polyhydroxyalkanoates with other chemicals. // Metab Eng. 2017. 43 (Pt A). P. 29-36. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.07.007

Li W., O'Neill K.R., Haft D.H. et al. RefSeq: expanding the Prokaryotic Genome Annotation Pipeline reach with protein family model curation. // Nucleic Acids Res. 2021. V. 49 (D1). P. D1020-D1028.

Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. // Nat Rev Microbiol. 2021. V. 19. P. 514-527. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5

Liang Y., Xu D., Feng P. et al. Municipal sewage sludge incineration and its air pollution control. // J. Clean. Prod. 2021. V. 295. Ar. 126456. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126456

Libkind D., Peris D., Cubillos F.A. et al. Into the wild: new yeast genomes from natural environments and new tools for their analysis. // FEMS Yeast Res. 2020. V. 20. P. foaa008. https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa008

Ligor M., Ratiu I.A., Kiełbasa A. et al. Extraction approaches used for the determination of biologically active compounds (cyclitols, polyphenols and saponins) isolated from plant material. // Electrophoresis. 2018. V. 39. P. 1860-1874. https://doi.org/10.1002/elps.201700431

Lim B.K.H., Thian E.S. Biodegradation of polymers in managing plastic waste – A review. // Sci Total Environ. 2022. V. 813. 151880. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151880

Lim H.R., Khoo K.S., Chew K.W. et al. Perspective of Spirulina culture with wastewater into a sustainable circular bioeconomy. // Environ Pollut. 2021. V. 284. 117492. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117492

Lim Y.W., Tan W.S., Ho K.L. et al. Challenges and Complications of Poly(lactic-co-glycolic acid)-Based Long-Acting Drug Product Development. // Pharmaceutics. 2022. V. 14. 614. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030614

Lim W.M., Gunasekara A., Pallant J.L. et al. Generative AI and the future of education: Ragnarök or reformation? A paradoxical perspective from management educators // Int J Manag Educ. 2023. V. 21 (2). 100790. https://doi.org/10.1016/j.ijme.2023.100790

Lin B., Hui J., Mao H. Nanopore Technology and Its Applications in Gene Sequencing. // Biosensors (Basel). 2021. V. 11. 214. https://doi.org/10.3390/bios11070214

Lin Y-S., Chien Ch-F., Chou D. UNISON decision framework for hybrid optimization of wastewater treatment and recycle for Industry 3.5 and cleaner semiconductor manufacturing. // Resour Conserv Recycl. 2022. V. 182. 106282. https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2022.106282

Linton J.D., Xu W. Understanding and Managing the Biotechnology Valley of Death. // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. P. 107-110. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.06.013

Liu B., Martre P., Ewert F. et al. Global wheat production with 1.5 and 2.0°C above pre-industrial warming. // Glob Chang Biol. 2019. V. 25. P. 1428-1444. https://doi.org/10.1111/gcb.14542

Liu C., Ji H., Ji J. Mobile information technology's impacts on service innovation performance of manufacturing enterprises. // Technol Forecast Soc Change. 2022. V. 184. 121996. https://doi.org/10.1016/j.techfore.2022.121996

Liu J. China's renewable energy law and policy: A critical review. // Renew. Sust. Energ. Rev. 2019. V. 99. P. 212-219.

Liu L., Li Y., Li S. et al. Comparison of next-generation sequencing systems. // J Biomed Biotechnol. 2012. V. 2012. 251364. https://doi.org/10.1155/2012/251364

Liu Q., Xu R., Yan C. et al. Fast hydrothermal co-liquefaction of corn stover and cow manure for biocrude and hydrochar production. // Bioresour Technol. 2021. V. 340. 125630. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125630

Liu S., Xu J.Z., Zhang W.G. Advances and prospects in metabolic engineering of Escherichia coli for L-tryptophan production. // World J Microbiol Biotechnol. 2022. V. 38. 22. https://doi.org/10.1007/s11274-021-03212-1

Liu W., Li L., Long X., et al. Construction and Analysis of Gene Co-Expression Networks in *Escherichia coli*. // Cells. 2018. V. 7. 19. https://doi.org/10.3390/cells7030019

Liu X., Xie H., Roussou S., Lindblad P. Current advances in engineering cyanobacteria and their applications for photosynthetic butanol production. // Curr Opin Biotechnol. 2022. V. 73. P. 143-150. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.014

Liu Y., Liu L., Li J., Du G., Chen J. Synthetic Biology Toolbox and Chassis Development in Bacillus subtilis. // Trends Biotechnol. 2019. V. 37. P. 548-562. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.005

Liu Z., Zhuan Q., Zhang L. et al. Polystyrene microplastics induced female reproductive toxicity in mice. // J Hazard Mater. 2022. V. 424 (Pt C). 127629. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127629

Livingstone K.M., Ramos-Lopez O., Perusse L. et al. Precision nutrition: A review of current approaches and future endeavors. // Trends in Food Science & Technology. 2022. V. 128. P. 253-264.

Lobato R.D., Lagares A., Alén J.F., Alday R. Implementation of the Bologna system in medical education. Current status and future prospects. // Neurocirugia (Astur). 2010. V. 21. P. 146-156.

Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. // Lancet. 2021. V. 397 (10275). P. 671-681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8

Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. // Lancet. 2020. V. 396 (10255). P. 887-897. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3

Longo F., Padovano A., Umbrello S. Value-oriented and ethical technology engineering in industry 5.0: a human-centric perspective for the design of the factory of the future. // Appl. Sci. 2020. V. 10. 4182. https://doi.org/10.3390/app10124182

Lopes M.L., Paulillo S.C., Godoy A. et al. Ethanol production in Brazil: a bridge between science and industry // Braz J Microbiol. 2016. V. 47 (Suppl. 1). P. 64-76. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.003

López-Duarte C., Maley J.F., Vidal-Suárez M.M. Main challenges to international student mobility in the European arena. // Scientometrics. 2021. V. 126. P. 8957-8980. https://doi.org/10.1007/s11192-021-04155-y

Lopes F.C., Ligabue-Braun R. Agro-Industrial Residues: Eco-Friendly and Inexpensive Substrates for Microbial Pigments Production // Front. Sustain. Food Syst. Sec. Sustainable Food Processing. 2021. V. 5. Article 589414. https://doi.org/10.3389/fsufs.2021.589414

Lotze M.T., Kost T.A. Viruses as gene delivery vectors: application to gene function, target validation, and assay development. // Cancer Gene Ther. 2002. V. 9. P. 692-699. https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700493

Lou Z, Cai B.-F., Zhu N. et al. Greenhouse gas emission inventories from waste sector in China during 1949–2013 and its mitigation potential. // J. Clean. Prod. 2017. V. 157. P. 118-124. http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.04.135

Love J. Microbial pathways for advanced biofuel production. // Biochem Soc Trans. 2022. V. 50. P. 987-1001. https://doi.org/10.1042/BST20210764

Lu H., Yadav V., Zhong M. et al. Bioengineered microbial platforms for biomass-derived biofuel production - A review. // Chemosphere. 2022. V. 288 (Pt 2). 132528. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132528

Lu R.-M., Hwang Y.-Ch., Liu I-J. et al. Development of Therapeutic Antibodies for the Treatment of Diseases. // J Biomed Sci. 2020. V. 27. P. 1-30.

Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. // Lancet. 2020. V. 395. P. 565-574.

Lu S., Wang J., Chitsaz F. et al. CDD/SPARCLE: the conserved domain database in 2020. // Nucleic Acids Res. 2020. V. 48 (D1). P. D265-D268. https://doi.org/10.1093/nar/gkz991

Lu Z.X., He J.F., Zhang Y.C., Bing D.J. Composition, physicochemical properties of pea protein and its application in functional foods. // Crit Rev Food Sci Nutr. 2020. V. 60. P. 2593-2605. https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1651248

Luiza Koop B., Nascimento da Silva M., Diniz da Silva F., et al. Flavonoids, anthocyanins, betalains, curcumin, and carotenoids: Sources, classification and enhanced stabilization by encapsulation and adsorption. // Food Res Int. 2022. V. 153. 110929. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110929

Lundgren O., Osika W. Cultivating the Interpersonal Domain: Compassion in the Supervisor-Doctoral Student Relationship. // Front Psychol. 2021. V. 12. 567664. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.567664

Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S. et al. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. V. 10. 429. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00429

Lutzu G.A., Ciurli A., Chiellini C. et al. Latest developments in wastewater treatment and biopolymer production by microalgae. // J. Environ. Chem. Eng. 2021. V. 9. 104926. https://doi.org/10.1016/j.jece:2020.104926

Luo Y., Peng L., Shan W. et al. Machine learning in the development of targeting microRNAs in human disease. // Front Genet. 2023. V. 13. 1088189. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1088189

Luque L., Westerhof R., Van Rossum G. et al. Pyrolysis based bio-refinery for the production of bioethanol from demineralized ligno-cellulosic biomass. // Bioresour Technol. 2014. V. 161. P. 20-28.

Lyall C., Meagher L.R. A Masterclass in interdisciplinarity: Research into practice in training the next generation of interdisciplinary researchers. // Futures. 2012. V. 44. P. 608-617.

Ma X.N., Chen T.P., Yang B. et al. Lipid Production from Nannochloropsis. // Mar Drugs. 2016. V. 14. 61. https://doi.org/10.3390/md14040061

Maas-Garcia L., Ter Maten-Speksnijder A. The Bologna Agreement and its impact on the Master in Advanced Nursing Practice Program at Rotterdam University of Applied Science: incorporating mandatory internationalization in the curriculum. // Int Nurs Rev. 2009. V. 56. P. 393-395. https://doi.org/10.1111/j.1466-7657.2009.00716.x

Macedo M.F., Miller A.Z., Dionísio A., Saiz-Jimenez C. Biodiversity of cyanobacteria and green algae on monuments in the Mediterranean Basin: an overview. // Microbiology (Reading). 2009. V. 155 (Pt 11). P. 3476-3490. https://doi.org/10.1099/mic.0.032508-0

Macdiarmid R., McClunie-Trust P., Shannon K. et al. What Motivates People to Start a Graduate Entry Nursing Programme: An Interpretive Multi-Centred Case Study. // SAGE Open Nurs. 2021. V. 7. 23779608211011310. https://doi.org/10.1177/23779608211011310

Machlup F. The Production and Distribution of Knowledge in the United States. Princeton, 1962.

McKee K.E., Serrano D., Girvan M., Marbach-Ad G. An integrated model for interdisciplinary graduate education: Computation and mathematics for biological networks. // PLoS One. 2021. V. 16. e0257872. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257872

Maddikunta P.K.R., Pham Q-V., Prabadevi B. et al. Industry 5.0: A survey on enabling technologies and potential applications. // J Ind Inf Integr. 2022. V. 26. 100257. https://doi.org/10.1016/j.jii.2021.100257

Madl C.M, Heilshorn S.C., Blau H.M. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics. // Nature. 2018. V. 557. P. 335-342

Madzak C. Engineering Yarrowia lipolytica for Use in Biotechnological Applications: A Review of Major Achievements and Recent Innovations. // Mol Biotechnol. 2018. V. 60. P. 621-635. https://doi.org/10.1007/s12033-018-0093-4

Maghuly F., Laimer M. Jatropha curcas, a biofuel crop: functional genomics for understanding metabolic pathways and genetic improvement // Biotechnol J. 2013. V. 8. P. 1172-1182.

Maglott D.R., Katz K.S., Sicotte H., Pruitt K.D. NCBI's LocusLink and RefSeq. // Nucleic Acids Res. 2000. V.28. P. 126-128.

Mahmood A., Awan M.I., Sadaf S. et al. Bio-diesel production of sunflower through sulphur management in a semi-arid subtropical environment. // Environ Sci Pollut Res Int. 2022. V. 29 (9). P. 13268-13278. https://doi.org/10.1007/s11356-021-16688-z

Malacina I., Teplov R. Supply chain innovation research: A bibliometric network analysis and literature review. // Int. J. Production Economics. 2022. V. 251. 108540. https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2022.108540

Malgwi I.H., Halas V., Grünvald P. et al. Genes Related to Fat Metabolism in Pigs and Intramuscular Fat Content of Pork: A Focus on Nutrigenetics and Nutrigenomics. // Animals (Basel). 2022. V. 12. 150. https://doi.org/10.3390/ani12020150

Malik S., Shahid A., Liu Ch-G. et al. Developing fourth-generation biofuels secreting microbial cell factories for enhanced productivity and efficient product recovery; a review. // Fuel. 2021. V. 298. 120858. https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.120858

Man L.F., Kwong T.L., Wong W.T., Yung K.F. Mesoporous Zn/MgO Hexagonal Nano-Plates as a Catalyst for Camelina Oil Biodiesel Synthesis. // Nanomaterials (Basel). 2021. V. 11. 2690. https://doi.org/10.3390/nano11102690

Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger Than the Other. // Ann Math Stat. 1947. V. 18. P. 50-60.

Manini I., Trombetta C.M., Lazzeri G. et al. Egg-Independent Influenza Vaccines and Vaccine Candidates. // Vaccines (Basel). 2017. V. 5. 18. https://doi.org/10.3390/vaccines5030018

Mao R., Chen Y., Chi Z., Wang Y. Insulin and its single-chain analogue. // Appl Microbiol Biotechnol. 2019. V. 103. P. 8737-8751. https://doi.org/10.1007/s00253-019-10170-0

Marano S., Laudadio E., Minnelli C., Stipa P. Tailoring the Barrier Properties of PLA: A State-of-the-Art Review for Food Packaging Applications. // Polymers (Basel). 2022. V. 14. 1626. https://doi.org/10.3390/polym14081626

Marcellin E., Nielsen L.K. Advances in analytical tools for high throughput strain engineering. // Curr Opin Biotechnol. 2018. V. 54. P. 33-40. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.027

Marchev A.S., Vasileva L.V., Amirova K.M. et al. Metabolomics and health: from nutritional crops and plant-based pharmaceuticals to profiling of human biofluids. // Cell Mol Life Sci. 2021. V. 78. P. 6487-6503.

Marcucci G., Brandi M.L. A New Era for Chronic Management of Hypoparathyroidism: Parathyroid Hormone Peptides. // Front Horm Res. 2019. V. 51. P. 165-171. https://doi.org/10.1159/000491047

Mardetko N., Nabergoj Makovec U. et al. Uptake of new antidiabetic medicines in 11 European countries. // BMC Endocr Disord. 2021. V. 21. 127. https://doi.org/10.1186/s12902-021-00798-3

Mardis E.R. Next-generation DNA sequencing methods. // Annu Rev Genomics Hum Genet. 2008. V. 9. P. 387-402.

Margulies M., Egholm M., Altman W.E. et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitrereactors. // Nature. 2005. V. 437. P. 376-380.

Mariam I., Kareya M.S., Rehmanji M. et al. Channeling of Carbon Flux Towards Carotenogenesis in Botryococcus braunii: A Media Engineering Perspective. // Front Microbiol. 2021. V. 12. 693106. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.693106

Marks J.D., Hoogenboom H.R., Bonnert T.P. et al. By-passing immunization. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage. // J Mol Biol. 1991. V. 222. P. 581-597. https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90498-u

Marston M.F., Polson S.W. Whole-Genome Sequence of the Cyanobacterium Synechococcus sp. Strain WH 8101. // Microbiol Resour Announc. 2020. V. 9. e01593-19. https://doi.org/10.1128/MRA.01593-19

Martien J.I., Amador-Noguez D. Recent applications of metabolomics to advance microbial biofuel production. // Curr Opin Biotechnol. 2017. V. 43. P. 118-126. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.006

Martin M.A. First generation biofuels compete. // N Biotechnol. 2010. V. 27. P. 596-608. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2010.06.010

Martins F.C.O.L., Sentanin M.A., De Souza D. Analytical methods in food additives determination: Compounds with functional applications. // Food Chem. 2019. V. 272. P. 732-750. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.060

Marziali A., Akeson M. New DNA sequencing methods // Annu. Rev. Biomed. Eng. 2001. V. 3. P. 195-223.

Masic I., Begic E. Efficiency of implementation of the bologna process at medical faculty, university of Sarajevo. // Mater Sociomed. 2015. V. 27. P. 59-63. https://doi.org/10.5455/msm.2014.27.59-63

Masiero M., Secco L., Pettenella D. et al. Bioeconomy perception by future stakeholders: Hearing from European forestry students. // Ambio. 2020. V. 49. P. 1925-1942. https://doi.org/10.1007/s13280-020-01376-y

Maslach C., Leiter M.P. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. // World Psychiatry. 2016. V. 15. P. 103-111. https://doi.org/10.1002/wps.20311

Mata-Alvarez J., Cecchi F., 1990. A review of kinetic models applied to the anaerobic bio-degradation of complex organic matter. Kinetics of the biometahnization of organic

fractions of municipal solid waste. // In: Kamely D., Chackrobordy A., Ommen G.S. (Ed.), Biotechnology and Biodegradation. Portfolio Publ. Comp. 1990. P. 27-54.

Mathew G.M., Raina D., Narisetty V. et al. Recent advances in biodiesel production: Challenges and solutions. // Sci Total Environ. 2021. V. 794. 148751. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148751

Mathioudakis D., Michalopoulos I., Kalogeropoulos K. et al. Anaerobic digestion of dried/shredded food waste in a periodic anaerobic baffled reactor. // Water Sci Technol. 2021. V. 84. P. 420-430. https://doi.org/10.2166/wst.2021.230

Mathur A., Dubey S., Prasad R., Singh R.P. Mycelial and secretome proteomic dynamics of L. squarrosulus AF5 in azo dye degradation. // J Environl Chem Eng. 2023. V. 11. 109374. https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.109374

Mathur S., Umakanth A.V., Tonapi V.A. et al. Sweet sorghum as biofuel feedstock: recent advances and available resources. // Biotechnol Biofuels. 2017. V. 10. 146. https://doi.org/10.1186/s13068-017-0834-9

Matsumura H., Ito A., Saitoh H. et al. SuperSAGE. // Cell Microbiol. 2005. V. 7. P. 11-18. https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00478.x

Mattiasson B. Conquering climate change: The vital role of industrial biotechnology to meet Paris Agreement's ambitious goals. // Biotechnol Rep (Amst). 2016. V. 11. 1. https://doi.org/10.1016/j.btre.2016.02.003

Maurya R., Zhu X., Valverde-Perez B. et al. Advances in microalgal research for valorization of industrial wastewater. // Bioresour Technol. 2022. V. 343. 126128. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126128

Mayaux P., Holmgren P., Achard F. et al. Tropical forest cover change in the 1990s and options for future monitoring. // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005. V. 360. P. 373-384. https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1590

Mayr M. Metabolomics: ready for the prime time? // Circ Cardiovasc Genet. 2008. V. 1. P. 58-65. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.808329

McAdam B., Brennan Fournet M., McDonald P., Mojicevic M. Production of Polyhydroxybutyrate (PHB) and Factors Impacting Its Chemical and Mechanical Characteristics. // Polymers (Basel). 2020. V. 12. 2908. https://doi.org/10.3390/polym12122908

McCafferty J., Griffiths A.D., Winter G., Chiswell D.J. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. // Nature. 1990. V. 348 (6301). P. 552-554.

McCombie W.R., McPherson J.D., Mardis E.R. Next-Generation Sequencing Technologies. // Cold Spring HarbPerspect Med. 2019. V. 9. a036798. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036798

McDougall C., Aguilera F., Shokoohmand A. et al. Pearl Sac Gene Expression Profiles Associated With Pearl Attributes in the Silver-Lip Pearl Oyster, *Pinctada maxima*. // Front Genet. 2021. V. 11. 597459. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.597459

McGinn S., Gut I.G. DNA sequencing - spanning the generations. // N Biotechnol. 2013. V. 30. P. 366-372. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.11.012

McGonigle I., Schuster S.C. Global science meets ethnic diversity: Ian McGonigle interviews GenomeAsia100K Scientific Chairman Stephan Schuster. // Genet Res (Camb). 2019. V. 101. e5. https://doi.org/10.1017/S001667231800006X

McKiernan E.C., Schimanski L.A, Muñoz Nieves C. et al. Use of the Journal Impact Factor in academic review, promotion, and tenure evaluations. // Elife. 2019. V. 8. e47338. https://doi.org/10.7554/eLife.47338

McKusick V.A. Genomics: structural and functional studies of genomes. // Genomics. 1997. V. 45. P. 244-249. https://doi.org/10.1006/geno.1997.5020

McManus M.T., Sharp P.A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. // Nat Rev Genet. 2002. V. 3. P. 737-747.

McMichael A.J., Woodruff R.E., Hales S. Climate change and human health: present and future risks. // Lancet. 2006. V. 367. P. 859-869. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68079-3

Meaker G.A., Hair E.J., Gorochowski T.E. Advances in engineering CRISPR-Cas9 as a molecular Swiss Army knife. // Synth Biol (Oxf). 2020. V. 5. ysaa021. https://doi.org/10.1093/synbio/ysaa021

Meckling J., Biber E. A policy roadmap for negative emissions using direct air capture. // Nat Commun. 2021. V. 12. 2051. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22347-1

Meena M.D., Yadav R.K., Narjary B. et al. Municipal solid waste (MSW): Strategies to improve salt affected soil sustainability: A review. // Waste Manag. 2019. V. 84. P. 38-53.

Mehrotra M., Duose D.Y., Singh R.R. et al. Versatile ion S5XL sequencer for targeted next generation sequencing of solid tumors in a clinical laboratory. // PLoS One. 2017. V. 12. e0181968. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181968

Meinander N.Q., Hahn-Hägerdal B. Influence of cosubstrate concentration on xylose conversion by recombinant, XYL1-expressing Saccharomyces cerevisiae: A comparison of different sugars and ethanol as cosubstrates. // Appl Environ Microbiol. 1997. V. 63. P. 1959-1964.

Mender M.M., Bolton F., Berry C., Young M. Antivenom: An immunotherapy for the treatment of snakebite envenoming in sub-Saharan Africa. // Adv Protein Chem Struct Biol. 2022. V. 129. P. 435-477. https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2021.11.004

Meng F., Ellis T. The second decade of synthetic biology: 2010-2020. // Nat Commun. 2020. V. 11. 5174. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19092-2

Meng Y.L., Tian S.J., Li S.F. et al. Transesterification of rapeseed oil for biodiesel production in trickle-bed reactors packed with heterogeneous Ca/Al composite oxide-based alkaline catalyst. // Bioresour Technol. 2013. V. 136. P. 730-734. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.03.081

Mercer T.R., Dinger M.E., Mattick J.S. Long non-coding RNAs: insights into functions. // Nat Rev Genet. 2009. V. 10. P. 155-159. https://doi.org/10.1038/nrg2521

Messina M., Shearer G., Petersen K. Soybean oil lowers circulating cholesterol levels and coronary heart disease risk, and has no effect on markers of inflammation and oxidation. // Nutrition. 2021. V. 89. 111343. https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111343

Mestdagh P., Hartmann N., Baeriswyl L. et al. Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. // Nat Methods 2014. V. 11. P. 809-815.

Michaud P.A. Reforms of the pre-graduate curriculum for medical students: the Bologna process and beyond. // Swiss Med Wkly. 2012. V. 142. w13738. https://doi.org/10.4414/smw.2012.13738

Miladinovic D., Antunes D., Yildirim K. et al. Targeted plant improvement through genome editing: from laboratory to field. // Plant Cell Rep. 2021. V. 40. P. 935-951. https://doi.org/10.1007/s00299-020-02655-4

Miri S., Saini R., Davoodi S.M. et al. Biodegradation of microplastics: Better late than never. // Chemosphere. 2022. V. 286 (Pt 1). 131670. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131670

Miserez A., Yu J., Mohammadi P. Protein-Based Biological Materials: Molecular Design and Artificial Production. // Chem Rev. 2023. V. 123. P. 2049-2111. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00621

Mishra U.N., Jena D., Sahu C. et al. Nutrigenomics: An inimitable interac-tion amid genomics, nutrition and health. // Innov Food Sci Emerg Tech. 2022. V. 82. 103196. https://doi.org/10.1016/j.ifset.2022.103196

Miskolczi N., Buyong F., Angyal A. et al. Two stages catalytic pyrolysis of refuse derived fuel: Production of biofuel via syncrude // Bioresource Technology. 2010. V. 101. P. 8881-8890.

Misra N., Panda P.K., Parida B.K. Agrigenomics for microalgal biofuel production: an overview of various bioinformatics resources and recent studies to link OMICS to bioenergy and bioeconomy. // OMICS. 2013. V. 17. P. 537-549. https://doi.org/10.1089/omi.2013.0025

Mitchell P.K., Wang L., Stanhope B.J. et al. Multi-laboratory evaluation of the Illumina iSeq platform for whole genome sequencing of Salmonella, Escherichia coli and Listeria. // Microb Genom. 2022. V. 8. 000717. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000717

Mitra S., Ghose A., Gujre N., Senthilkumar S., Borah P., Paul A., Rangan L. A review on environmental and socioeconomic perspectives of three promising biofuel plants Jatropha curcas, Pongamia pinnata and Mesua ferrea. // Biomass Bioenergy. 2021. V. 151. 106173. https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2021.106173

Mitragotri S., Burke P.A., Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. // Nat Rev Drug Discov. 2014. V. 13. P. 655-672. https://doi.org/10.1038/nrd4363

Mohr L., Yeung A., Aloman C. et al. Antibody-directed therapy for human hepatocellular carcinoma. // Gastroenterology. 2004. V. 127 (5 Suppl 1). P. S225-231. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.037

Moncada J., Cardona C.A., Rincon L.E. Design and analysis of a second and third generation biorefinery: The case of castorbean and microalgae. // Bioresour Technol. 2015. V. 198. P. 836-843.

Montera V.D.S.P., Martins A.P.B., Borges C.A., Canella D.S. Distribution and patterns of use of food additives in foods and beverages available in Brazilian supermarkets. // Food Funct. 2021. V. 12. P. 7699-7708. https://doi.org/10.1039/d1fo00429h

Moraes J.Z., Hamaguchi B., Braggion C. et al. Hybridoma technology: is it still useful? // Curr Res Immunol. 2021. V. 2. P. 32-40. https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.03.002

Moreira D., López-García P. Ten reasons to exclude viruses from the tree of life. // Nat Rev Microbiol. 2009. V. 7. P. 306-311. https://doi.org/10.1038/nrmicro2108

Moreira D., Philippe H. Sure facts and open questions about the origin and evolution of photosynthetic plastids. // Res Microbiol. 2001. V. 152. P. 771-780. https://doi.org/10.1016/s0923-2508(01)01260-8

Morihara K., Oka T., Tsuzuki H. Semi-synthesis of human insulin by trypsin-catalysed replacement of Ala-B30 by Thr in porcine insulin. // Nature. 1979. V. 280 (5721). P. 412-413. https://doi.org/10.1038/280412a0

Morozov P.V., Skugarevsky O.A. New models of education for young psychiatrists. // Int Rev Psychiatry. 2020. V. 32. P. 140-144. https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1644298

Moshi A.P., Hosea K.M., Elisante E. et al. Production of raw starch-degrading enzyme by Aspergillus sp. and its use in conversion of inedible wild cassava flour to bioethanol. // J Biosci Bioeng. 2016. V. 121. P. 457-463. https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2015.09.001

Moss E.G. MicroRNAs: hidden in the genome. // Curr Biol. 2002. V. 12. P. R138-140. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)00708-x

Moysés D.N., Reis V.C., de Almeida J.R. et al. Xylose Fermentation by Saccharomyces cerevisiae: Challenges and Prospects. // Int J Mol Sci. 2016. V. 17. 207. https://doi.org/10.3390/ijms17030207

Muguruma Y., Nunome M., Inoue K. A Review on the Foodomics Based on Liquid Chromatography Mass Spectrometry. // Chem Pharm Bull (Tokyo). 2022. V. 70. P. 12-18. https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00765

Mukhopadhyay T., Shekhar S., Chopra P. et al. Medical postgraduate (MD) program in Laboratory Medicine in India: The Past, Present and Future. // J Family Med Prim Care. 2022. V. 11. P. 1633-1641. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1334_21

Mullen A.L., Baker J., Menard G., Walker B. Does alma mater matter? An audit study of labour market outcomes of Canadian Bachelor's Degree recipients. // Can Rev Sociol. 2021. V. 58. P. 456-475. https://doi.org/10.1111/cars.12363

Mullet J.E. High-biomass C(4) grasses-Filling the yield gap. // Plant Sci. 2017. V. 261. P. 10-17. https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2017.05.003

Mullet J., Morishige D., McCormick R. et al. Energy sorghum--a genetic model for the design of C4 grass bioenergy crops. // J Exp Bot. 2014. V. 65. P. 3479-3489. https://doi.org/10.1093/jxb/eru229

Mulvany M.J. Biomedical PhD education – an international perspective. // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2013. V. 112. P. 289-295. https://doi.org/10.1111/bcpt.12063

Nadal-Rey G., McClure D.D., Kavanagh J.M., et al. Understanding gradients in industrial bioreactors. // Biotechnol Adv. 2021. V. 46. 107660. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107660

Nagarajan D., Aristya G.R., Lin Y.J., et al. Microbial cell factories for the production of polyhydroxyalkanoates. // Essays Biochem. 2021. V. 65. P. 337-353. https://doi.org/10.1042/EBC20200142

Naghshbandi M.P., Tabatabaei M., Aghbashlo M. et al. Metabolic Engineering of Microalgae for Biofuel Production. // Methods Mol Biol. 2020. V. 1980. P. 153-172. https://doi.org/10.1007/7651_2018_205

Nahavandi S. Industry 5.0 – a human-centric solution. // Sustainability. 2019. V. 11. P. 4371. https://doi.org/10.3390/su11164371

Nakanishi K. Are Argonaute-Associated Tiny RNAs Junk, Inferior miRNAs, or a New Type of Functional RNAs? // Front Mol Biosci. 2021. V. 8. 795356. https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.795356

Nanda S., Berruti F. A technical review of bioenergy and resource recovery from municipal solid waste. // J Hazard Mater. 2021. V. 403. 123970. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123970

Narancic T., O'Connor K.E. Microbial biotechnology addressing the plastic waste disaster. // Microb Biotechnol. 2017. V. 10. P. 1232-1235. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12775

National Research Council (US) Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies. Monoclonal Antibody Production. // Washington (DC): National Academies Press (US), 1999. 60 p. https://doi.org/10.17226/9450

Navrotskaya E., Porotikova E., Yurchenko E. et al. High-Throughput Sequencing of Small RNAs for Diagnostics of Grapevine Viruses and Viroids in Russia. // Viruses. 2021. V. 13. 2432. https://doi.org/10.3390/v13122432

Nazarenko L., Rind D., Tsigaridis K., et al. Interactive nature of climate change and aerosol forcing. // J Geophys Res Atmos. 2017. V. 122. P. 3457-3480. https://doi.org/10.1002/2016JD025809

Nejati S., Karkhah A., Darvish H. et al. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. // Microb Pathog. 2018. V. 117. P. 43-48. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.016

Nephali L., Piater L.A., Dubery I.A., et al. Biostimulants for Plant Growth and Mitigation of Abiotic Stresses: A Metabolomics Perspective. // Metabolites. 2020. V. 10 https://doi.org/10.3390/metabo10120505

Neves A., Godina R., Azevedo S.G., Matias J.C.O. A comprehensive review of industrial symbiosis. // J Clean Prod. 2020. V. 247. Ar. 119113. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119113

Nie Y., Bi X.T. Techno-economic assessment of transportation biofuels from hydrothermal liquefaction of forest residues in British Columbia. // Energy. 2018. V. 153. P. 464-475. https://doi.org/10.1016/j.energy.2018.04.057

Nguyen-Vo T.P., Ryu H., Sauer M., Park S. Improvement of 3-hydroxypropionic acid tolerance in Klebsiella pneumoniae by novel transporter YohJK. // Bioresour Technol. 2022. V. 346. 126613. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126613

Nielsen J., Keasling J. Synergies between synthetic biology and metabolic engineering. // Nat. Biotechnol. 2011. V. 29. P. 693-695. https://doi.org/10.1038/nbt.1937

Nielsen J., Fussenegger M., Keasling J. et al. Engineering synergy in biotechnology. // Nat Chem Biol. 2014. V. 10. P. 319-322. https://doi.org/10.1038/nchembio.1519

Nielsen J., Tillegreen C.B., Petranovic D. Innovation trends in industrial biotechnology. // Trends Biotechnol. 2022. V. 40. P. 1160-1172. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.03.007

Nielsen K.L. Low-cost-medium throughput Sanger dideoxy sequencing. // Methods Mol. Biol. 2008. V. 387. P. 71-80. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-454-4_5

Nishi M., Nanjo K. Insulin gene mutations and diabetes. // J Diabetes Investig. 2011. V. 2. P. 92-100. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00100.x

Nishigaki K., Akasaka K., Hasegawa A. Random PCR-based genome sequencing: a non-divide-and-conquer strategy. // DNA Res. 2000. V. 7. P. 19-26.

Njoku S.I., Iversen J.A., Uellendahl H., Ahring B.K. Production of ethanol from hemicellulose fraction of cocksfoot grass using Pichia stipitis. // Sustain Chem Process. 2013. V. 1. 13. https://doi.org/10.1186/2043-7129-1-13

Noell K., Kolls J.K. Further Defining the Human Virome using NGS: Identification of Redondoviridae. // Cell Host Microbe. 2019. V. 25. P. 634-635. https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.04.010

Noroozi O., Dehghanzadeh H., Talaee E. A systematic review on the impacts of game–based learning on argumentation skills // Entertain Comput. 2020. V. 35. Ar. 100369. https://doi.org/10.1016/j.entcom.2020.100369

Northrup D.L., Basso B., Wang M.Q. et al. Novel technologies for emission reduction complement conservation agriculture to achieve negative emissions from row-crop production. // Proc Natl Acad Sci USA. 2021. V. 118. e2022666118. https://doi.org/10.1073/pnas.2022666118

Nowacka-Woszuk J. Nutrigenomics in livestock-recent advances. // J Appl Genet. 2020. V. 61. P. 93-103. https://doi.org/10.1007/s13353-019-00522-x

Nugent A. Discovering allyship at a historically Black university. // Nature. 2021. V. 597 (7877). P. 577-578.

Nunes V.V., Silva-Mann R., Souza J.L., Calazans C.C. Pharmaceutical, food potential, and molecular data of Hancornia speciosa Gomes: a systematic review. // Genet Resour Crop Evol. 2022. V. 69. P. 525-543. https://doi.org/10.1007/s10722-021-01319-w

Nurcholis M., Lertwattanasakul N., Rodrussamee N. et al. Integration of comprehensive data and biotechnological tools for industrial applications of Kluyveromyces marxianus. // Appl Microbiol Biotechnol. 2020. V. 104. P. 475-488. https://doi.org/10.1007/s00253-019-10224-3

O'Connor K.E. Microbiology challenges and opportunities in the circular economy. // Microbiology (Reading). 2021. V. 167. 001026. https://doi.org/10.1099/mic.0.001026

O'Driscoll A., Daugelaite J., Sleator R.D. 'Big data', Hadoop and cloud computing in genomics. // J Biomed Inform. 2013. V. 46. P. 774-781. https://doi.org/10.1016/j.jbi.2013.07.001

O'Farrell P.H. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins // J Biol Chem. 1975. V. 250. P. 4007-4021.

Octave S., Thomas D. Biorefinery: Toward an industrial metabolism. // Biochimie. 2009. V. 91. P. 659-664. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.03.015

Oeschger H. $CO_2$ and the greenhouse effect: present assessment and perspectives. // Ciba Found Symp. 1993. V. 175. P. 2-17. https://doi.org/10.1002/9780470514436.ch2

Ojekemi O.S., Rjoub H., Awosusi A.A., Agyekum E.B. Toward a sustainable environment and economic growth in BRICS economies: do innovation and globalization matter? // Environ Sci Pollut Res Int. 2022. V. 29. P. 57740-57757.

Okoye C.O., Wang Y., Gao L. et al. The performance of lactic acid bacteria in silage production: A review of modern biotechnology for silage improvement. // Microbiological Research. 2023. V. 266. 127212. https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127212

Oliver A.L., Anderson B.N., Roddick F.A. Factors affecting the production of L-phenylacetylcarbinol by yeast: a case study. // Adv Microb Physiol. 1999. V. 41. P. 1-45. https://doi.org/10.1016/s0065-2911(08)60164-2

Omenn G.S. The Human Proteome Organization Plasma Proteome Project pilot phase: reference specimens, technology platform comparisons, and standardized data submissions and analyses. // Proteomics. 2004. V. 4. P. 1235-1240.

Omenn G.S. Data management and data integration in the HUPO plasma proteome project. // Methods Mol Biol. 2011. V. 696. P. 247-257.

Omenn G.S. The HUPO Human Proteome Project (HPP), a Global Health Research Collaboration. // Cent Asian J Glob Health. 2012. V. 1. 37. https://doi.org/10.5195/cajgh.2012.37

Omenn G.S., Lane L., Lundberg E.K., et al. Metrics for the Human Proteome Project 2016: Progress on Identifying and Characterizing the Human Proteome, Including Post-Translational Modifications. // J Proteome Res. 2016. V. 15. P. 3951-3960. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00511

Omenn G.S., Lane L., Overall C.M., et al. Progress on Identifying and Characterizing the Human Proteome: 2019 Metrics from the HUPO Human Proteome Project. // J Proteome Res. 2019. V. 18. P. 4098-4107. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00434

Onyema V.O., Amadi O.C., Moneke A.N., Agu R.C. A Brief Review: Saccharomyces cerevisiae Biodiversity Potential and Promising Cell Factories for Exploitation in Biotechnology and Industry Processes – West African Natural Yeasts Contribution. // Food Chemistry Advances. 2023. V. 2. 100162. https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100162

Osanai T., Ikeuchi M., Tanaka K. Group 2 sigma factors in cyanobacteria. // Physiol Plant. 2008. V. 133. P. 490-506. https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2008.01078.x

Osanai T., Oikawa A., Azuma M. et al. Genetic engineering of group 2 sigma factor SigE widely activates expressions of sugar catabolic genes in Synechocystis species PCC 6803. // J Biol Chem. 2011. V. 286. P. 30962-30971.

Ostergaard S., Olsson L., Nielsen J. Metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae. // Microbiol Mol Biol Rev. 2000. V. 64. P. 34-50. https://doi.org/10.1128/MMBR.64.1.34-50.2000

Othman S.M.I.S., Mustaffa A.F., Che-Othman M.H. et al. Overview of Repressive miRNA Regulation by Short Tandem Target Mimic (STTM): Applications and Impact on Plant Biology. // Plants (Basel). 2023. V. 12. 669. doi: 10.3390/plants12030669.

Oud B., van Maris A.J., Daran J.M., Pronk J.T. Genome-wide analytical approaches for reverse metabolic engineering of industrially relevant phenotypes in yeast. // FEMS Yeast Res. 2012. V. 12. P. 183-196. https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2011.00776.x

Oumarou Hama H., Aboudharam G., Barbieri R., Lepidi H., Drancourt M. Immunohistochemical diagnosis of human infectious diseases: a review. // Diagn Pathol. 2022. V. 17. 17. https://doi.org/10.1186/s13000-022-01197-5

Ouyang J., Li C., Wei L. et al. Activated sludge and other aerobic suspended culture processes. // Water Environ Res. 2020. V. 92. P. 1717-1725. https://doi.org/10.1002/wer.1427

Ovchinnikov Y.V., Palchenkova M.V., Kalachev O.V. Burnout syndrome: diagnosis, principles of treatment, prophylaxis. // Voen Med Zh. 2015. V. 336. P. 17-24.

Qazi A.M., Mahmood S.H., Haleem A. et al. The impact of smart materials, digital twins (DTs) and Internet of things (IoT) in an industry 4.0 integrated automation industry. // Materials Today: Proceedings. 2022. V. 62. P. 18-25. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.01.387

Ozkan M., Nayak S.P., Ruiz A.D., Jiang W. Current status and pillars of direct air capture technologies. // iScience. 2022. V. 25. 103990. https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103990

Palermo A. Metabolomics- and systems-biology-guided discovery of metabolite lead compounds and druggable targets. // Drug Discov Today. 2023. V. 28. 103460. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103460

Palinkas L.A., Wong M. Global climate change and mental health. // Curr Opin Psychol. 2020. V. 32. P. 12-16. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.06.023

Palmeiro-Sánchez T., O'Flaherty V., Lens P.N.L. Polyhydroxyalkanoate bio-production and its rise as biomaterial of the future. // J Biotechnol. 2022. V. 348. P. 10-25. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2022.03.001

Pan S.Y., Tsai C.Y., Liu C.W. et al. Anaerobic co-digestion of agricultural wastes toward circular bioeconomy. // iScience. 2021. V. 24. 102704. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102704

Pande J., Szewczyk M.M., Grover A.K. Phage display: concept, innovations, applications and future. // Biotechnol Adv. 2010. V. 28. P. 849-858. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.004

Panda S., Mondal S., Kumar N. SLAP: A Secure and Lightweight Authentication Protocol for machine-to-machine communication in industry 4.0. // Computers and Electrical Engineering. 2022. V. 98. 107669. https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2021.107669

Pang Z., Chong J., Zhou G., et al. MetaboAnalyst 5.0: narrowing the gap between raw spectra and functional insights. // Nucleic Acids Res. 2021. V. 49 (W1). P. W388-W396. https://doi.org/10.1093/nar/gkab382

Panni S., Lovering R.C., Porras P., Orchard S. Non-coding RNA regulatory networks. // Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2020. V. 1863. 194417. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2019.194417

Paris B., Michas D., Balafoutis A.T. et al. A Review of the Current Practices of Bioeconomy Education and Training in the EU. // Sustainability. 2023. V. 15. 954. https://doi.org/10.3390/su15020954

Park Y.L., Huang C.W., Sasaki Y. et al. Comparative Study on the Education System of Traditional Medicine in China, Japan, Korea, and Taiwan. // Explore (NY). 2016. V. 12. P. 375-383. https://doi.org/10.1016/j.explore.2016.06.004

Paruch L. Molecular Diagnostic Tools Applied for Assessing Microbial Water Quality. // Int J Environ Res Public Health. 2022. V. 19. 5128. https://doi.org/10.3390/ijerph19095128

Paruch L., Paruch A.M., Eiken H.G., Sørheim R. Faecal pollution affects abundance and diversity of aquatic microbial community in anthropo-zoogenically influenced lotic ecosystems. // Sci Rep. 2019. V. 9. 19469. https://doi.org/10.1038/s41598-019-56058-x

Patel A.K., Singhania R.R., Awasthi M.K. et al. Emerging prospects of macro- and microalgae as prebiotic. // Microb Cell Fact. 2021. V. 20. 112. https://doi.org/10.1186/s12934-021-01601-7

Patermann C., Aguilar A. The origins of the bioeconomy in the European Union. // N Biotechnol. 2018. V. 40 (Pt A). P. 20-24. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.04.002

Paton N.W., Khan S.A., Hayes A. et al. Conceptual modelling of genomic information. // Bioinformatics. 2000. V. 16. P. 548-557. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.6.548

Patra G.K., Gupta D., Rout G.R., Panda S.K. Role of long non coding RNA in plants under abiotic and biotic stresses. // Plant Physiol Biochem. 2023. V. 194. P. 96-110. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2022.10.030

Patra P., Das M., Kundu P., Ghosh A. Recent advances in systems and synthetic biology approaches for developing novel cell-factories in non-conventional yeasts. // Biotechnol Adv. 2021. V. 47. 107695. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107695

Patrício M., den Engelsen C., Tseng D., Ten Cate O. Implementation of the Bologna two-cycle system in medical education: where do we stand in 2007? - results of an AMEE-MEDINE survey. // Med Teach. 2008. V. 30. P. 597-605. https://doi.org/10.1080/01421590802203512

Paulino B.N., Sales A., Felipe L. et al. Recent advances in the microbial and enzymatic production of aroma compounds. // Curr Opin Food Sci. 2021. V. 37. P. 98-106. https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.09.010

Pavli A., Maltezou H.C. Travel vaccines throughout history. // Travel Med Infect Dis. 2022. V. 46. 102278. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102278

Paysan-Lafosse T., Blum M., Chuguransky S. et al. InterPro in 2022. // Nucleic Acids Res. 2023. V. 51(D1). P. D418-D427. https://doi.org/10.1093/nar/gkac993

Pearson B.M., Gaskin D.J., Segers R.P. et al. The complete genome sequence of Campylobacter jejuni strain 81116 (NCTC11828). // J Bacteriol. 2007. V.189. P.8402-8403.

Pellis A., Malinconico M., Guarneri A., Gardossi L. Renewable polymers and plastics: Performance beyond the green. // N Biotechnol. 2021. V. 60. P. 146-158. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.10.003

Peltonen L., McKusickV.A. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. // Science. 2001. V. 291 (5507). P. 1224-1229. https://doi.org/10.1126/science.291.5507.1224

Penagos-Tabares F., Sulyok M., Faas J., et al. Residues of pesticides and veterinary drugs in diets of dairy cattle from conventional and organic farms in Austria. // Environ Pollut. 2023. V. 316. 120626. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120626

Peña D.A., Gasser B., Zanghellini J. et al. Metabolic engineering of Pichia pastoris. // Metab Eng. 2018. V. 50. P. 2-15. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2018.04.017

Peng L., Yi J., Yang X. et al. Development and characterization of mycelium bio-composites by utilization of different agricultural residual byproducts. // J Bioresour Bioprod. 2023. V. 8. P. 78-89. https://doi.org/10.1016/j.jobab.2022.11.005

Peng Z., Chen X., Yao L. Research status and future of hydro-related sustainable complementary multi-energy power generation. // Sustainable Futures. 2021. V. 3. 100042. https://doi.org/10.1016/j.sftr.2021.100042

Peregrin T. The new frontier of nutrition science: nutrigenomics. // J Am Diet Assoc. 2001. V. 101. 1306. https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00309-1

Peters G.P., Hertwich E.G. $CO_2$ embodied in international trade with implications for global climate policy. // Environ Sci Technol. 2008. V. 42. P. 1401-1407. https://doi.org/10.1021/es072023k

Phani V., Somvanshi V.S., Shukla R.N. et al. A transcriptomic snapshot of early molecular communication between Pasteuria penetrans and Meloidogyne incognita. // BMC Genomics. 2018. V. 19. 850. https://doi.org/10.1186/s12864-018-5230-8

Phulara S.C., Chaurasia D., Diwan B. et al. In-situ isopentenol production from Bacillus subtilis through genetic and culture condition modulation. // Process Biochemistry 2018. V. 72. P. 47-54. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.06.019

Philp J.C., Ritchie R.J., Allan J.E. Biobased chemicals: the convergence of green chemistry with industrial biotechnology. // Trends Biotechnol. 2013. V. 31. P. 219-222.

Picelli S., Bjorklund A.K., Faridani O.R. et al. Smart-seq2 for sensitive full-length transcriptome profiling in single cells. // Nat Methods. 2013. V. 10. P. 1096-1098.

Pieczynski J.N., Deets A., McDuffee A., Lynn Kee H. An undergraduate laboratory experience using CRISPR-cas9 technology to deactivate green fluorescent protein expression in *Escherichia coli*. // Biochem Mol Biol Educ. 2019. V. 47. P. 145-155. https://doi.org/10.1002/bmb.21206

Pieja A.J., Morse M.C., Cal A.J. Methane to bioproducts: the future of the bioeconomy? // Curr Opin Chem Biol. 2017. V. 41. P. 123-131. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.10.024

Pihl T.H., Illigen K.E., Houen G. Polyclonal Peptide Antisera. // Methods Mol Biol. 2015. V. 1348. P. 103-107. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2999-3_11

Pimentel D. Global warming, population growth, and natural resources for food production. // Soc Nat Resour. 1991. V. 4. P. 347-363. https://doi.org/10.1080/08941929109380766

Pini A., Bracci L. Phage display of antibody fragments. // Curr Protein Pept Sci. 2000. V. 1. P. 155-169. https://doi.org/10.2174/1389203003381397

Pintarič Z.N., Kravanja Z. Towards Outcomes-Based Education of Computer-Aided Chemical Engineering. // In: Zdravko Kravanja, Miloš Bogataj (Editors), Proceedings of the 26th European Symposium on Computer Aided Process Engineering – ESCAPE 26 June 12th -15th, 2016, Portorož, Slovenia. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63428-3.50399-4

Pires J.C.M. Negative emissions technologies: A complementary solution for climate change mitigation. // Sci Total Environ. 2019. V. 672. P. 502-514. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.004

Ploessl D., Zhao Y., Cao M. et al. A repackaged CRISPR platform increases homology-directed repair for yeast engineering. // Nat Chem Biol. 2022. V. 18. P. 38-46. https://doi.org/10.1038/s41589-021-00893-5

Plotkin S. History of vaccination. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2014. V. 111. P. 12283-12287. https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111

Podolsky I.A., Schauer E.E., Seppälä S., O'Malley M.A. Identification of novel membrane proteins for improved lignocellulose conversion. // Curr Opin Biotechnol. 2022. V. 73. P. 198-204. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.08.010

Pokhrel G., Gardner D.J., Han Y. Properties of Wood-Plastic Composites Manufactured from Two Different Wood Feedstocks: Wood Flour and Wood Pellets. // Polymers (Basel). 2021. V. 13. 2769. https://doi.org/10.3390/polym13162769

Polman E.M.N., Gruter G.M., Parsons J.R., Tietema A. Comparison of the aerobic biodegradation of biopolymers and the corresponding bioplastics: A review. // Sci Total Environ. 2021. V. 753. 141953. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141953

Pontrelli S., Chiu T.Y., Lan E.I. et al. Escherichia coli as a host for metabolic engineering. // Metab Eng. 2018. V. 50. P. 16-46. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2018.04.008

Potolea D., Toma S., Mosoiu O. Emergence of a new type of doctorate; professional doctorate // Studia Doctoralia. 2012. V. 1. P. 7-25. https://doi.org/https://doi.org/10.47040/sd/sdpsych.v1i1-2.1

Pourrahmani H., Yavarinasab A., Zahedi R. et al. The applications of Internet of Things in the automotive industry: A review of the batteries, fuel cells, and engines. // Internet of Things. 2022. V. 19. 100579. https://doi.org/10.1016/j.iot.2022.100579

Prakash H., Chauhan P.S., General T., Sharma A.K. Development of eco-friendly process for the production of bioethanol from banana peel using inhouse developed cocktail of thermo-alkali-stable depolymerizing enzymes. // Bioprocess Biosyst Eng. 2018. V. 41. P. 1003-1016. https://doi.org/10.1007/s00449-018-1930-3

Pramastya H., Song Y., Elfahmi E.Y. et al. Positioning Bacillus subtilis as terpenoid cell factory. // J Appl Microbiol. 2021. V. 130. P. 1839-1856. https://doi.org/10.1111/jam.14904

Prata J.C., da Costa J.P., Lopes I. et al. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. // Sci Total Environ. 2020. V. 702. 134455. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455

Prisăcariu A., Vilcea M.A. Quality Assurance of Doctoral Studies in Romania – A PhD Candidates' Perspective. // Procedia Soc Behav Sci. 2015. V. 209. P. 425-432.

Prjibelski A.D., Puglia G.D., Antipov D. et al. Extending rnaSPAdes functionality for hybrid transcriptome assembly. // BMC Bioinformatics. 2020. V. 21 (Suppl 12). 302. https://doi.org/10.1186/s12859-020-03614-2

Puri A., Bajaj A., Lal S. et al. Phylogenomic Framework for Taxonomic Delineation of Paracoccus spp. and Exploration of Core-Pan Genome. // Indian J Microbiol. 2021. V. 61. P. 180-194. https://doi.org/10.1007/s12088-021-00929-3

Pushkarova N., Yemets A. Biotechnological approach for improvement of Crambe species as valuable oilseed plants for industrial purposes. // RSC Adv. 2022. V. 12. P. 7168-7178. https://doi.org/10.1039/d2ra00422d

Qu B., Jiang J., Mao X. et al. Simultaneous determination of vanillin, ethyl vanillin and methyl vanillin in Chinese infant food and other dairy products by LC-MS/MS. // Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2021. V. 38. P. 1096-1104. https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1902573

Quam V.G.M., Rocklöv J., Quam M.B.M., Lucas R.A.I. Assessing Greenhouse Gas Emissions and Health Co-Benefits: A Structured Review of Lifestyle-Related Climate Change Mitigation Strategies. // Int J Environ Res Public Health. 2017. V. 14. 468. https://doi.org/10.3390/ijerph14050468

Quinn J.C., Davis R. The potentials and challenges of algae based biofuels: A review of the techno-economic, life cycle, and resource assessment modeling // Bioresource Technology. 2015. V. 184. P. 444-452.

Quinteiro P., Greco F., da Cruz Tarelho L.A. et al. A comparative life cycle assessment of centralised and decentralised wood pellets production for residential heating. // Sci Total Environ. 2020. V. 730. 139162. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139162

Raamsdonk L.M., Teusink B., Broadhurst D. et al. A functional genomics strategy that uses metabolome data to reveal the phenotype of silent mutations. // Nat Biotechnol. 2001. V. 19. P. 45-50. https://doi.org/10.1038/83496

Rader R.A. (Re)defining biopharmaceutical. // Nat Biotechnol. 2008. V. 26. P. 743-751. https://doi.org/10.1038/nbt0708-743

Ragauskas A.J., Beckham G.T., Biddy M.J. et al. Lignin valorization: improving lignin processing in the biorefinery. // Science. 2014. V. 344 (6185). 1246843. https://doi.org/10.1126/science.1246843

Rahiminejad M., Ledari M.T., Mirzaei M. et al. The Quest for Missing Proteins in Rice // Mol Plant. 2019. V. 12. P. 4-6. https://doi.org/10.1016/j.molp.2018.11.009

Ramos M.D.N., Rangel A.S., Azevedo K.S. et al. Characteristics and treatment of Brazilian pulp and paper mill effluents: a review. // Environ Monit Assess. 2022. V. 194. 651. https://doi.org/10.1007/s10661-022-10331-1

Ramsköld D., Luo S., Wang Y.C. et al. Full-length mRNA-Seq from single-cell levels of RNA and individual circulating tumor cells. // Nat Biotechnol. 2012. V. 30. P. 777-782. https://doi.org/10.1038/nbt.2282

Rasmussen S.K., Rasmussen L.K., Weilguny D., Tolstrup A.B. Manufacture of recombinant polyclonal antibodies. // Biotechnol Lett. 2007. V. 29. P. 845-852. https://doi.org/10.1007/s10529-007-9331-8

Rastan S., Beeley L.J. Functional genomics: going forwards from the databases. // CurrOpin Genet Dev. 1997. V. 7. P. 777-783. https://doi.org/10.1016/s0959-437x(97)80040-8

Rathore D., Chaudhary I.J. Ozone risk assessment of castor (Ricinus communis L.) cultivars using open top chamber and ethylenediurea (EDU). // Environ Pollut. 2019. V. 244. P. 257-269. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.036

Rauf S., Jamil N., Tariq S.A. et al. Progress in modification of sunflower oil to expand its industrial value. // J Sci Food Agric. 2017. V. 97. P. 1997-2006. https://doi.org/10.1002/jsfa.8214

Raven J., Thomas H. Grasses. // Curr Biol. 2010. V. 20. P. R837-839. https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.08.031

Razo S.C., Panferov V.G., Safenkova I.V. et al. How to Improve Sensitivity of Sandwich Lateral Flow Immunoassay for Corpuscular Antigens on the Example of Potato Virus Y? // Sensors. 2018. V. 18. 3975. https://doi.org/10.3390/s18113975

Reddy R., Jiang Q., Aramwit P., Reddy N. Litter to Leaf: The Unexplored Potential of Silk Byproducts. // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. P. 706-718. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.11.001

Reiersen H., Berntsen G., Stassar M., Cochlovius B. Screening human antibody libraries against carcinoma cells by affinity purification and polymerase chain reaction. // J Immunol Methods. 2008. V. 330. P. 44-56. https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.10.017

Rehman A., Tong Q., Jafari S.M. et al. Carotenoid-loaded nanocarriers: A comprehensive review. // Advances in Colloid and Interface Science. 2020. V. 275. 102048. https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102048

Rejnmark L. Recombinant hormones in osteoporosis. // Expert Opin Biol Ther. 2013. V. 13. P. 1135-1147. https://doi.org/10.1517/14712598.2013.798295

Remita M.A., Lord E., Agharbaoui Z. et al. A novel comprehensive wheat miRNA database, including related bioinformatics software. // Curr Plant Biol. 2016. V. 7-8. P. 31-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.cpb.2016.10.003

Ren X., Li X. Advances in Research on Diabetes by Human Nutriomics. // Int J Mol Sci. 2019. V. 20. 5375. https://doi.org/10.3390/ijms20215375

Ren Y., Zhang Z., Huang M. A review on settlement models of municipal solid waste landfills. // Waste Manag. 2022. V. 149. P. 79-95. https://doi.org/10.1016/j.wasman.2022.06.019

Renuka N., Ratha S.K., Kader F. et al. Insights into the potential impact of algae-mediated wastewater beneficiation for the circular bioeconomy: A global perspective. // J Environ Manage. 2021. V. 297. 113257. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113257

Renzone G., Arena S., Scaloni A. Cross-linking reactions in food proteins and proteomic approaches for their detection. // Mass Spectrom Rev. 2022. V. 41. P. 861-898. https://doi.org/10.1002/mas.21717

Rezanka T., Lukavský J., Vítová M. et al. Lipidomic analysis of Botryococcus (*Trebouxiophyceae, Chlorophyta*) - Identification of lipid classes containing very long chain fatty acids by offline two-dimensional LC-tandem MS. // Phytochemistry. 2018. V. 148. P. 29-38. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.01.011

Riaz L., Wang Q., Yang Q. et al. Potential of industrial composting and anaerobic digestion for the removal of antibiotics, antibiotic resistance genes and heavy metals from chicken manure. // Sci Total Environ. 2020. V. 718. 137414. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137414

Richards T.N., Nystrom A. Examining Faculty-to-Student Consensual Sexual Relationship Policies on Campus: Have There Been Changes in the Era of #MeToo. // J Interpers Violence. 2022. V. 37. NP1835-NP1859. https://doi.org/10.1177/0886260520926319

Robak K., Balcerek M. Review of Second Generation Bioethanol Production from Residual Biomass. // Food Technol Biotechnol. 2018. V. 56. P. 174-187. https://doi.org/10.17113/ftb.56.02.18.5428

Robert N., Giuntoli J., Araujo R., et al. Development of a bioeconomy monitoring framework for the European Union: An integrative and collaborative approach. // N Biotechnol. 2020. V. 59. P. 10-19. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.06.001

Rodríguez M., Díaz I., Gonzalez E.I., González-Miquel M. Motivational active learning: An integrated approach to teaching and learning process control. // Educ Chem Eng. 2018. V. 24. P. 7-12. https://doi.org/10.1016/j.ece.2018.06.003

Rogelj J., den Elzen M., Höhne N. et al. Paris Agreement climate proposals need a boost to keep warming well below 2 C. // Nature. 2016. V. 534 (7609). P. 631-639. https://doi.org/10.1038/nature18307

Rogol A.D, Laffel L.M., Bode B., Sperling M.A. Celebration of a century of insulin therapy in children with type 1 diabetes. // Arch Dis Child. 2023. V. 108. P. 3-10. Ar. archdischild-2022-323975. https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-323975

Römling U., Grothues D., Heuer T., Tümmler B. Physical genome analysis of bacteria // Electrophoresis. 1992. V. 13. P. 626-631. https://doi.org/10.1002/elps.11501301128

Rönspies M., Schindele P., Puchta H. CRISPR/Cas-mediated chromosome engineering: opening up a new avenue for plant breeding. // J Exp Bot. 2021. V. 72. P. 177-183. https://doi.org/10.1093/jxb/eraa463

Rooni V., Raud M., Kikas T. The freezing pre-treatment of lignocellulosicma terial: a cheap alternative for Nordic countries. // Energy. 2017. V. 139. P. 1-7. https://doi.org/10.1016/j.energy.2017.07.146

Rosemann A., Molyneux-Hodgson S. Industrial Biotechnology: To What Extent Is Responsible Innovation on the Agenda? // Trends Biotechnol. 2020. V. 38. P. 5-7. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.07.006

Rosenstein S., Vaisman-Mentesh A., Levy L. et al. Production of F(ab')2 from Monoclonal and Polyclonal Antibodies. // Curr Protoc Mol Biol. 2020. V. 131. e119. https://doi.org/10.1002/cpmb.119

Rourke J., O'Keefe D., Ravalia M. et al. Pathways to rural family practice at Memorial University of Newfoundland. // Can Fam Physician. 2018. V. 64. e115-e125.

Ruales-Salcedo A.V., Higuita J.C., Fontalvo J., Woodley J.M. Design of enzymatic cascade processes for the production of low-priced chemicals. // Z Naturforsch C J Biosci. 2019. V.74. P. 77-84.

Rueda-Bayona J.G., Guzmán A., Cabello Eras J.J. et al. Renewables energies in Colombia and the opportunity for the offshore wind technology. // J Clean Prod. 2019. V. 220. P. 529-543. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.02.174

Ruffo P., Strafella C., Cascella R. et al. Deregulation of ncRNA in Neurodegenerative Disease: Focus on circRNA, lncRNA and miRNA in Amyotrophic Lateral Sclerosis. // Front Genet. 2021. V. 12. 784996. https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.784996

Ruiz D., San Miguel G., Corona B. et al. Environmental and economic analysis of power generation in a thermophilic biogas plant. // Sci Total Environ. 2018. V. 633. P. 1418-1428. https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.169

Ruiz Olivares A., Carrillo-Gonzalez R., Gonzalez-Chavez M. et al. Potential of castor bean (*Ricinus communis L.*) for phytoremediation of mine tailings and oil production // J of Environ Manag. 2013. V. 114. P. 316-323.

Ruiz-Cabello J., Sevilla I.A., Olaizola E. et al. Benchtop nuclear magnetic resonance-based metabolomic approach for the diagnosis of bovine tuberculosis. // Transbound Emerg Dis. 2022. V. 69. P. e859-e870. https://dx.doi.org/10.1111/tbed.14365

Rupérez F.J., Martos-Moreno G.Á., Chamoso-Sánchez D. et al. Insulin Resistance in Obese Children: What Can Metabolomics and Adipokine Modelling Contribute? // Nutrients. 2020. V. 12. P. 3310. https://dx.doi.org/10.3390/nu12113310

Ryan M.J., McCluskey K., Verkleij G. et al. Fungal biological resources to support international development: challenges and opportunities. // World J Microbiol Biotechnol. 2019. V. 35. 139. https://dx.doi.org/10.1007/s11274-019-2709-7

Rynearson T.A., Palenik B. Learning to read the oceans genomics of marine phytoplankton. // Adv Mar Biol. 2011. V. 60. P. 1-39. https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385529-9.00001-9

Sabzehzari M., Naghavi M.R. Phyto-miRNA: A molecule with beneficial abilities for plant biotechnology. // Gene. 2019. V. 683. P. 28-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.054

Saccaroa A., França M.T.A. Stop-out and drop-out: The behavior of the first year withdrawal of students of the Brazilian higher education receiving FIES funding. // Int J Educ Devel. 2020. V. 77. 102221. https://doi.org/10.1016/j.ijedudev.2020.102221

Sadh P.K., Duhan S., Duhan J.S. Agro-industrial wastes and their utilization using solid state fermentation: a review. // Bioresour Bioprocess. 2018. V. 5. Ar. 1. https://doi.org/10.1186/s40643-017-0187-z

Saito K. Application of comprehensive lipidomics to biomarker research on adverse drug reactions. // Drug Metab Pharmacokinet. 2021. V. 37. 100377. https://dx.doi.org/10.1016/j.dmpk.2020.100377

Saitoh A., Shimoda K., Kawabata A. et al. Evaluation of the first Accelerated Bachelor of Science in Nursing program as a second career in Japan. // Nurse Educ Today. 2022. V. 111. 105275. https://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2022.105275

Sajjadi B., Raman A.A.A., Arandiyan, H. A comprehensive review on properties of edible and non-edible vegetable oil-based biodiesel: composition, specifications and prediction models. // Renew Sustain Energy Rev. 2016. V. 63. P. 62-92. https://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2016.05.035

Saka A.B., Chan D.W.M., Wuni I.Y. Knowledge-based decision support for BIM adoption by small and medium-sized enterprises in developing economies. // Autom Constr. 2022. V. 141. 104407. https://doi.org/10.1016/j.autcon.2022.104407

Salami R., Kordi M., Bolouri P., et al. Algae-Based Biorefinery as a Sustainable Renewable Resource. // Circ Econ Sustain. 2021. V. 1. P. 1349-1365. https://dx.doi.org/10.1007/s43615-021-00088-z

Saleh A., Qamar S., Tekin A. et al. Vaccine Development Throughout History. // Cureus. 2021. V. 13. e16635. https://dx.doi.org/10.7759/cureus.16635

Sajid M., Raheem A., Ullah N. et al. Gasification of municipal solid waste: Progress, challenges, and prospects. // Renewable Sustainable Energy Rev. 2022. V. 168. 112815. https://doi.org/10.1016/j.rser.2022.112815.

Salvador R., Barros M.V., Donner M. et al. How to advance regional circular bioeconomy systems? Identifying barriers, challenges, drivers, and opportunities. // Sustain Prod Consum. 2022. V. 32. P. 248-269. https://doi.org/10.1016/j.spc.2022.04.025

Salvador R., Puglieri F.N., Halog A., de Andrade F.G., Piekarski G.M., De Francisco A.C. Key aspects for designing business models for a circular bioeconomy. // J Clean Prod. 2021. V. 278. 124341. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124341

Sánchez-Baracaldo P., Bianchini G., Wilson J.D., Knoll A.H. Cyanobacteria and biogeochemical cycles through Earth history. // Trends Microbiol. 2022. V. 30. P. 143-157. https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2021.05.008

Sandoval N.R., Papoutsakis E.T. Engineering membrane and cell-wall programs for tolerance to toxic chemicals: Beyond solo genes. // Curr Opin Microbiol. 2016. V. 33. P. 56-66. https://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2016.06.005

Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. // Proc Natl AcadSci USA. 1977. V. 74. P. 5463-5467. https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463

Santos-Buelga C., González-Paramás A.M., Oludemi T. et al. Plant phenolics as functional food ingredients. // Adv Food Nutr Res. 2019. V. 90. P. 183-257. https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.012

Sanz M., van der Velden U., van Steenberghe D., Baehni P. Periodontology as a recognized dental speciality in Europe. // J Clin Periodontol. 2006. V. 33. P. 371-375. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00932.x

Saracevic E., Frühauf S., Miltner A., Karnpakdee K., Munk B., Lebuhn M. et al. Utilization of Food and Agricultural Residues for a Flexible Biogas Production: Process Stability and Effects on Needed Biogas Storage Capacities // Energies. 2019. V. 12. 2678. https://doi.org/10.3390/en12142678

Sari R.N., Pan J., Zhang W. et al. Comparative Proteomics of Human Milk from Eight Cities in China During Six Months of Lactation in the Chinese Human Milk Project Study. // Front Nutr. 2021. V. 8. 682429. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.682429

Sarkar A., Rajarathinam R., Venkateshan R.B. A comparative assessment of growth, pigment and enhanced lipid production by two toxic freshwater cyanobacteria Anabaena circinalis FSS 124 and Cylindrospermopsis raciborskii FSS 127 under various combinations of nitrogen and phosphorous inputs. // Environ Sci Pollut Res Int. 2021. V. 28. P. 15923-15933. https://doi.org/10.1007/s11356-020-11754-4

Sarkodie S.A., Adams S. Renewable energy, nuclear energy, and environmental pollution: Accounting for political institutional quality in South Africa. // Sci Total Environ. 2018. V. 643. P. 1590-1601.

Sarsaiya S., Shi J., Chen J. Bioengineering tools for the production of pharmaceuticals: current perspective and future outlook. // Bioengineered. 2019. V. 10. P. 469-492. https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1682108

Sasikala C., Ramana C.V. Biotechnological potentials of anoxygenic phototrophic bacteria. II. Biopolyesters, biopesticide, biofuel, and biofertilizer. // Adv Appl Microbiol. 1995. V. 41. P. 227-278. https://doi.org/10.1016/s0065-2164(08)70311-3

Savakis P., Hellingwerf K.J. Engineering cyanobacteria for direct biofuel production from CO2. // Curr Opin Biotechnol. 2015. V. 33. P. 8-14. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.09.007

Saviano A., Henderson N.C., Baumert T.F. Single-cell genomics and spatial transcriptomics: Discovery of novel cell states and cellular interactions in liver physiology and disease biology. // J Hepatol. 2020. V. 73. P. 1219-1230. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.004

Sayers E.W., Beck J., Bolton E.E. et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. // Nucleic Acids Res. 2021. V. 49 (D1). D10-D17. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa892

Sayers E.W., Cavanaugh M., Clark K. et al. GenBank 2023 update. // Nucleic Acids Res. 2023. V. 51 (D1). P. D141-D144. https://doi.org/10.1093/nar/gkac1012

Schievano A., D'Imporzano G., Adani F. Substituting energy crops with organic wastes and agro-industrial residues for biogas production. // J Environ Manage. 2009. V. 90. P. 2537-2541. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.013

Schipper K., Al-Jabri H.M.S.J., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Techno-economics of algae production in the Arabian Peninsula. // Bioresour Technol. 2021. V. 331. 125043. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125043

Schmid C., Cozzarini L., Zambello E. Microplastic's story. // Mar Pollut Bull. 2021. V. 162. 111820. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111820

Schnürer A. Biogas Production: Microbiology and Technology. // Adv Biochem Eng Biotechnol. 2016. V. 156. P. 195-234. https://doi.org/10.1007/10_2016_5

Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. // J Allergy Clin Immunol. 2010. V. 125 (Suppl. 2). P. S41- S52.

Schulze D.E., Wirth C., Heimann M. Climate change. Managing forests after Kyoto. // Science. 2000. V. 289 (5487). P. 2058-2059. https://doi.org/10.1126/science.289.5487.2058

Schütte G. What kind of innovation policy does the bioeconomy need? // N Biotechnol. 2018. V. 40 (Pt A). P. 82-86. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.04.003

Seeber S., Ros F., Thorey I. et al. A robust high throughput platform to generate functional recombinant monoclonal antibodies using rabbit B cells from peripheral blood. // PLoS One. 2014. V. 9. e86184. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086184

Seeboeck R., Sarne V., Haybaeck J. Current Coverage of the mTOR Pathway by Next-Generation Sequencing Oncology Panels. // Int J Mol Sci. 2019. V. 20. 690. https://doi.org/10.3390/ijms20030690

Segura V., Garin-Muga A., Guruceaga E., Corrales F.J. Progress and pitfalls in finding the 'missing proteins' from the human proteome map. // Expert Rev Proteomics. 2017. V. 14. P. 9-14. https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1265450

Seki M., Christ R. Selected international efforts to address climate change. // Environ Monit Assess. 1995. V. 38. P. 141-53. https://doi.org/10.1007/BF00546759

Selamawit M., Agizew N. Bio methane potential of sludge from municipal sewer and exchange stations. // Heliyon. 2022. V. 8. e08732. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08732

Sen T., Barrow C.J., Deshmukh S.K. Microbial Pigments in the Food Industry-Challenges and the Way Forward. // Front Nutr. 2019. V. 6. 7. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00007

Senge P.M. The Fifth Discipline Fieldbook: Strategies and Tools for Building a Learning Organization Paperback. // N.Y.: Doubleday. 1994. 665 p.

Senmatsu S., Hirota K. Roles of lncRNA transcription as a novel regulator of chromosomal function. // Genes Genet Syst. 2021. V. 95. P. 213-223. https://doi.org/10.1266/ggs.20-00024

Sensoz S., Angin D. Pyrolysis of safflower (*Charthamus tinctorius L.)* seed press cake in a fixed-bed reactor: part 2. Structural characterization of pyrolysis bio-oils // Bioresour Technol. 2008. V. 99 (13). P. 5498-5504.

Sequeira P.A., Martin M.V., Vawter M.P. The first decade and beyond of transcriptional profiling in schizophrenia. // Neurobiol Dis. 2012. V. 45. P. 23-36. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.03.001

Shahidi F., Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. // Annu Rev Food Sci Technol. 2018. V. 9. P. 345-381. https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850

Shakoor A., Ashraf F., Shakoor S. et al. Biogeochemical transformation of greenhouse gas emissions from terrestrial to atmospheric environment and potential feedback to climate forcing. // Environ Sci Pollut Res Int. 2020. V. 27. P. 38513-38536. https://doi.org/10.1007/s11356-020-10151-1

Sharma A., Tewari R., Rana S.S. et al. Cellulases: Classification, Methods of Determination and Industrial Applications. // Appl Biochem Biotechnol. 2016. V. 179. P. 1346-1380. https://doi.org/10.1007/s12010-016-2070-3

Sharma B., Hildingsson I., Johansson E. et al. Do the pre-service education programmes for midwives in India prepare confident 'registered midwives'? A survey from India. // Glob Health Action. 2015. V. 8. 29553. https://doi.org/10.3402/gha.v8.29553

Sharma R.V., Somidi A.K., Dalai A.K. Preparation and properties evaluation of biolubricants derived from canola oil and canola biodiesel. // J Agric Food Chem. 2015. V. 63. P. 3235-3242. https://doi.org/10.1021/jf505825k

Sharon J., Liebman M.A., Williams B.R. Recombinant polyclonal antibodies for cancer therapy. // J Cell Biochem. 2005. V. 96. P. 305-313. https://doi.org/10.1002/jcb.20536

Shaw R., Tian X., Xu J. Single-Cell Transcriptome Analysis in Plants: Advances and Challenges. // Mol Plant. 2021. V. 14. P. 115-126. https://doi.org/10.1016/j.molp.2020.10.012

Sharma T.R., Devanna B.N., Kiran K. et al. Status and Prospects of Next Generation Sequencing Technologies in Crop Plants. // Curr Issues Mol Biol. 2018. V. 27. P. 1-36. https://doi.org/10.21775/cimb.027.001

Shen X.X., Opulente D.A., Kominek J. et al. Tempo and Mode of Genome Evolution in the Budding Yeast Subphylum. // Cell. 2018. V. 175. P. 1533-1545.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.023

Shim W.J., Thomposon R.C. Microplastics in the Ocean. // Arch Environ Contam Toxicol. 2015. V. 69. P. 265-268. https://doi.org/10.1007/s00244-015-0216-x

Shine K.P., Berntsen T.K., Fuglestvedt J.S., Sausen R. Scientific issues in the design of metrics for inclusion of oxides of nitrogen in global climate agreements. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2005. V. 102. P. 15768-15773. https://doi.org/10.1073/pnas.0506865102

Shishkin S.S., Kovaleva M.A., Eryomina L.S. et al. Proteomic Approaches for the Study of Transgelins as Tumor-associated Proteins and Potential Biomarkers. // Current Proteomics. 2013. V. 10. P. 165-178.

Shokravi H., Shokravi Z., Heidarrezaei M. al. Fourth generation biofuel from genetically modified algal biomass: Challenges and future directions. // Chemosphere. 2021. V. 285. 131535. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131535.

Shrivastava A., Pal M., Sharma R.K. Pichia as yeast cell factory for production of industrially important bio-products: Current trends, challenges, and future prospects. // J Bioresour Bioprod. 2023. https://doi.org/10.1016/j.jobab.2023.01.007

Siddiqui A., Wei Z., Boehm M., Ahmad N. Engineering microalgae through chloroplast transformation to produce high-value industrial products. // Biotechnol Appl Biochem. 2020. V. 67. P. 30-40. https://doi.org/10.1002/bab.1823

Siddiqui S., Cox J., Herzig R. et al. Anti-thymocyte globulin in haematology: Recent developments. // Indian J Med Res. 2019. V. 150. P. 221-227. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_752_19

Silva A., Isbister G.K. Current research into snake antivenoms, their mechanisms of action and applications. // Biochem Soc Trans. 2020. V. 48. P. 537-546. https://doi.org/10.1042/BST20190739

Silva G., Di Serio L.C. The sixth wave of innovation: are we ready? // RAI Revista de Administracao e Inovacao. 2016. V. 13. P. 128-134. http://dx.doi.org/10.1016/j.rai.2016.03.005

Simnani F.Z., Singh D., Kaur R. COVID-19 phase 4 vaccine candidates, effectiveness on SARS-CoV-2 variants, neutralizing antibody, rare side effects, traditional and nano-based vaccine platforms: a review. // 3 Biotech. 2022. V. 12. 15. https://doi.org/10.1007/s13205-021-03076-0

Simmonds P., Aiewsakun P. Virus classification - where do you draw the line? // Arch Virol. 2018. V. 163. P. 2037-2046. https://doi.org/10.1007/s00705-018-3938-z

Simó C., Domínguez-Vega E., Marina M.L. et al. CE-TOF MS analysis of complex protein hydrolyzates from genetically modified soybeans - a tool for foodomics. // Electrophoresis. 2010. V. 31. P. 1175-1183. https://doi.org/10.1002/elps.200900448

Simó-Cabrera L., García-Chumillas S., Hagagy N. et al. Haloarchaea as Cell Factories to Produce Bioplastics. // Mar Drugs. 2021. V. 19. P. 159. https://doi.org/10.3390/md19030159

Sindhu R., Madhavan A., Arun K.B. et al. Metabolic circuits and gene regulators in polyhydroxyalkanoate producing organisms: Intervention strategies for enhanced production. // Bioresour Technol. 2021. V. 327. 124791. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124791

Sinha A., Simnani F.Z., Singh D. et al. The translational paradigm of nanobiomaterials: Biological chemistry to modern applications. // Materials Today Bio. 2022. V. 17. 100463. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100463

Sinegubova M., Vorobiev I., Klishin A. et al. Purification Process of a Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone Biosimilar (Primapur®) to Yield a Pharmaceutical Product with High Batch-to-Batch Consistency. // Pharmaceutics. 2022. V. 14. 96. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010096

Sinelnikov I.G., Siedhoff N.E., Chulkin A.M. et al. Expression and Refolding of the Plant Chitinase From Drosera capensis for Applications as a Sustainable and Integrated Pest

Management. // Front Bioeng Biotechnol. 2021. V. 9. 728501. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.728501

Singh D., Kumar D., Satapathy L. et al. Insights of Lr28 mediated wheat leaf rust resistance: Transcriptomic approach. // Gene. 2017. V. 637. P. 72-89. https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.09.028

Singh S.P., Pritam M., Pandey B., Yadav T.P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. // J Med Virol. 2021. V. 93. P. 275-299. https://doi.org/10.1002/jmv.26254

Singh V. Current challenges and future implications of exploiting the 'OMICS' data into nutrigenetics and nutrigenomics for personalized diagnosis and nutrition-based care. // Nutrition. 2023. 112002. https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112002

Sirohi R., Joun J., Choi H.I. et al. Algal glycobiotechnology: omics approaches for strain improvement. // Microb Cell Fact. 2021. V. 20. 163. https://doi.org/10.1186/s12934-021-01656-6

Sinitsyn A.P., Sinitsyna O.A., Rozhkova A.M. Production of Industrial Enzymes Based on the Expression System of the Fungus Penicillium verruculosum. // Appl Biochem Microbiol. 2021. V. 57. P. 851-865. https://doi.org/10.1134/S0003683821080068

Sivertsson Å., Lindström E., Oksvold P. et al. Enhanced Validation of Antibodies Enables the Discovery of Missing Proteins. // J Proteome Res. 2020. V. 19. P. 4766-4781. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00486

Slade I., Subramanian D.N., Burton H. Genomics education for medical professionals – the current UK landscape. // Clinical Medicine (London). 2016. V. 16. P. 347-352. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-4-347

Smith G.P. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. // Science. 1985. V. 228 (4705). P. 1315-1317. https://doi.org/10.1126/science.4001944

Smith L.M., Kelleher N.L.; Consortium for Top Down Proteomics. Proteoform: a single term describing protein complexity. // Nat Methods. 2013. V. 10. P. 186-187. https://doi.org/10.1038/nmeth.2369

Smith S., Elias B.L., Baernholdt M. The Role of Interdisciplinary Faculty in Nursing Education: A National Survey. // J Prof Nurs. 2019. V. 35. P. 393-397.

Somerville C., Youngs H., Taylor C. et al. Feedstocks for lignocellulosic biofuels. // Science. 2010. V. 329. P. 790-792.

Song C., Diessner N.L., Ashcraft C.M., Mo W. Can science-informed, consensus-based stakeholder negotiations achieve optimal dam decision outcomes? // Environ Dev. 2021. V. 37. 100602. https://doi.org/10.1016/j.envdev.2020.100602

Song E.J., Babar S.M., Oh E. et al. CE at the omics level: towards systems biology-an update. // Electrophoresis. 2008. V. 29. P. 129-142. https://doi.org/10.1002/elps.200700467

Sontheimer E.J., Barrangou R. The Bacterial Origins of the CRISPR Genome-Editing Revolution. // Hum Gene Ther. 2015. V. 26. P. 413-424. https://doi.org/10.1089/hum.2015.091

Soo E.C., Hui J.P. Metabolomics in glycomics. // Methods Mol Biol. 2010. V. 600. P. 175-186. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-454-8_12

Soo R.M., Hemp J., Hugenholtz P. Evolution of photosynthesis and aerobic respiration in the cyanobacteria. // Free Radic Biol Med. 2019. V. 140. P. 200-205. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.029

Srivastava A., Summers M.L., Sobotka R. Cyanobacterial sigma factors: Current and future applications for biotechnological advances. // Biotechnol Adv. 2020. V. 40. 107517. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107517

Srivastava A., Varshney R.K., Shukla P. Sigma Factor Modulation for Cyanobacterial Metabolic Engineering. // Trends Microbiol. 2021. V. 29. P. 266-277. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.10.012

Srivastava N., Rathour R., Jha S. et al. Microbial Beta Glucosidase Enzymes: Recent Advances in Biomass Conversation for Biofuels Application. // Biomolecules. 2019. V. 9. 220. https://doi.org/10.3390/biom9060220

Srivastava R.K., Shetti N.P., Reddy K.R. et al. Biomass utilization and production of biofuels from carbon neutral materials. // Environ Pollut. 2021. V. 276. 116731. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116731

Stadler T., Chauvet J.M. New innovative ecosystems in France to develop the Bioeconomy. // N Biotechnol. 2018. V. 40 (Pt A). P. 113-118. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.07.009

Stávková J., Maroušek J. Novel sorbent shows promising financial results on P recovery from sludge water. // Chemosphere. 2021. V. 276. 130097. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130097

Stankovic M., Papp L., Ivánkovits L. et al. Psychological immune competency predicts burnout syndrome among the high-risk healthcare staff: A cross-sectional study. // Int Emerg Nurs. 2022. V. 60. Ar. 101114. https://doi.org/10.1016/j.ienj.2021.101114

Steinegger M., Söding J. Clustering huge protein sequence sets in linear time. // Nat Commun. 2018. V. 9. 2542. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04964-5

Stephen J.D., Mabee W.E., Saddler J.N. Will second-generation ethanol be able to compete with frst-generation ethanol? Opportunities for cost reduction. // Biofuels Bioprod Biorefning. 2012. V. 6. P. 159-176. https://doi.org/10.1002/bbb.331

Stern J., Miller G., Li X., Saxena D. Virome and bacteriome: two sides of the same coin. // CurrOpinVirol. 2019. V. 37. P. 37-43. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.007

Stokstad E. After 20 years, Golden Rice nears approval. Bangladesh may become the first country to adopt transgenic rice enriched in vitamin A. // Science. 2019. V. 366 (6468) 934. https://doi.org/10.1126/science.366.6468.934

Strong P.J., Self R., Allikian K. et al. Filamentous fungi for future functional food and feed. // Curr Opin Biotechnol. 2022. V. 76. 102729. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102729

Strzyz P. CRISPR-Cas9 wins Nobel. // Nat Rev Mol Cell Biol. 2020. V. 21. 714. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00307-9

Subhash S., Cudney E.A. Gamified learning in higher education: A systematic review of the literature. // Computers in Human Behavior. 2018. V. 87. P. 192-206. https://doi.org/10.1016/j.chb.2018.05.028

Sukharnikov L.O., Cantwell B.J., Podar M., Zhulin I.B. Cellulases: ambiguous nonhomologous enzymes in a genomic perspective. // Trends Biotechnol. 2011. V. 29. P. 473-479. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.04.008

Suleiman M., Krüger A., AntranikianG.Biomass-degrading glycoside hydrolases of archaeal origin. // Biotechnol Biofuels. 2020. V. 13. 153. https://doi.org/10.1186/s13068-020-01792-y

Sun S.C., Sun D., Cao X.F. Effect of integrated treatment on enhancing the enzymatic hydrolysis of cocksfoot grass and the structural characteristics of co-produced

hemicelluloses. // Biotechnol Biofuels. 2021. V. 14. 88. https://doi.org/10.1186/s13068-021-01944-8

Süntar I., Çetinkaya S., Haydaroglu U.S., Habtemariam S. Bioproduction process of natural products and biopharmaceuticals: Biotechnological aspects. // Biotechnol Adv. 2021. V. 50. 107768. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107768

Sydney E.B., Neto C.J.D., de Carvalho J.C. et al. Microalgal biorefineries: Integrated use of liquid and gaseous effluents from bioethanol industry for efficient biomass production. // Bioresour Technol. 2019. V.292. 121955. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.121955

Swetha T.A., Mohanrasu K., Sudhakar M. et al. A comprehensive review on techniques used in conversion of biomass into bioeconomy. // Sustain Energy Technol Assess. 2022. V. 53. 102682. https://doi.org/10.1016/j.seta.2022.102682

Szcześniak M.W., Deorowicz S., Gapski J. et al. miRNEST database: an integrative approach in microRNA search and annotation. // Nucleic Acids Res. 2012. V. 40 (Database issue). P. D198-204. https://doi.org/10.1093/nar/gkr1159

Tahir M.H., Mahmood M.A., Çakman G., Ceylan S. Pyrolysis of oil extracted safflower seeds: Product evaluation, kinetic and thermodynamic studies. // Bioresour Technol. 2020. V. 314. 123699. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123699

Taipa M.Â., Fernandes P., de Carvalho C.C.C.R. Production and Purification of Therapeutic Enzymes. // Adv Exp Med Biol. 2019. V. 1148. P. 1-24. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_1

Taka M., Verbrugge L., Varis O. Making Waves: Joining forces for better doctoral education in water research. // Water Research. 2021. V. 204. 117650. https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117650

Takala T., Tikkanen J., Haapala A. et al. Shaping the concept of bioeconomy in participatory projects – An example from the post-graduate education in Finland. // J Cleaner Production. 2019. V. 221. P. 176-188.

Tambo E., Duo-Quan W., Zhou X.N. et al. Tackling air pollution and extreme climate changes in China: Implementing the Paris climate change agreement. // Environ Int. 2016. V. 95. P. 152-156.

Tan C., Ping Xu P., Tao F. Carbon-negative synthetic biology: challenges and emerging trends of cyanobacterial technology. // Trends Biotechnol. 2022. V. 40. P. 1488-1502. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.09.012

Tan C.W., Yang X., Anderson D.E., Wang L.F. Bat virome research: the past, the present and the future. // Curr Opin Virol. 2021. V. 49. P. 68-80. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.04.013

Taniguchi N., Ekuni A., Ko J.H. et al. A glycomic approach to the identification and characterization of glycoprotein function in cells transfected with glycosyltransferase genes. // Proteomics. 2001. V. 1. P. 239-247. https://doi.org/10.1002/1615-9861(200102)1:2<239::AID-PROT239>3.0.CO;2-K

Taques F.H., López M.G., Basso L.F., Areal N. Indicators used to measure service innovation and manufacturing innovation. // J Innov Knowl. 2021. V. 6. P. 11-26. https://doi.org/10.1016/j.jik.2019.12.001

Tarafdar A. Sirohi R., Gaur V.K. et al. Engineering interventions in enzyme production: Lab to industrial scale. // Bioresour Technol. 2021. V. 326. 124771. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124771

Tawfik D.S., Griffiths A.D. Man-made cell-like compartments for molecular evolution. // Nat Biotechnol. 1998. V. 16. P. 652-656.

Taymaz-Nikerel H., Cankorur-Cetinkaya A., Kirdar B. Genome-Wide Transcriptional Response of Saccharomyces cerevisiae to Stress-Induced Perturbations. // Front Bioeng Biotechnol. 2016. V. 4. 17. https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00017

Teichert I. Fungal RNA editing: who, when, and why? // Appl Microbiol Biotechnol. 2020. V. 104. P. 5689-5695. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10631-x

Tekin K. Hydrothermal conversion of Russian olive seeds into crude bio-oil using a CaO catalyst derived from waste mussel shells. // Energy Fuels. 2015. V. 29. P. 4382-4392.

Tekle T., Sime G. Technical Potential of Biogas Technology to Substitute Traditional Fuel Sources and Chemical Fertilizers and Mitigate Greenhouse Gas Emissions: The Case of Arba-Minch Area, South Ethiopia. // Sci World J. 2022. V. 2022. 6388511. https://doi.org/10.1155/2022/6388511

Tengerdy R.P., Szakács G. Perspectives in agrobiotechnology. // J Biotechnol. 1998. V. 66. P. 91-99. https://doi.org/10.1016/S0168-1656(98)00138-2

Terauchi M., Yamagishi T., Hanyuda T., Kawai H. Genome-wide computational analysis of the secretome of brown algae (Phaeophyceae). // Mar Genomics. 2017. V. 32. P. 49-59. https://doi.org/10.1016/j.margen.2016.12.002

Terroba-Delicado E., Fiori S., Gomez-Caturla J. et al. Valorization of Liquor Waste Derived Spent Coffee Grains for the Development of Injection-Molded Polylactide Pieces of Interest as Disposable Food Packaging and Serving Materials. // Foods. 2022. V. 11. 1162. https://doi.org/10.3390/foods11081162

Thakur G., Sathe G., Kundu I. et al. Membrane Interactome of a Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Reveals GRP78 as a Novel Binding Partner in PC3, a Metastatic Prostate Cancer Cell Line. // Front Immunol. 2021. V. 11. 600660. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600660

Thakur K., Partap M., Kumar P. et al. Understandings of bioactive composition, molecular regulation, and biotechnological interventions in the development and usage of specialized metabolites as health-promoting substances in Siraitia grosvenorii (Swingle) C. Jeffrey. // J Food Compos Anal. 2023. V. 116. 105070. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.105070

Thakur S., Chaudhary J., Singh P. et al. Synthesis of Bio-based monomers and polymers using microbes for a sustainable bioeconomy. // Bioresour Technol. 2022. V. 344 (Pt A). 126156. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126156

The bioeconomy to 2030: Designing a policy agenda. // OECD Publishing. 2009. 322 p. URL: www.sourceoecd.org/generaleconomics/9789264038530

The *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. // Science. 1998. V. 282 (5396). P. 2012-2008. https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2012

The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. // Nucleic Acids Res. 2017. V. 45 (D1). P. D158-D169. https://doi.org/10.1093/nar/gkw1099

The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 // Nucleic Acids Research. 2021. V. 49. P. D480-D489.

Theakston R.D., Warrell D.A., Griffiths E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. // Toxicon. 2003. V. 41. P. 541-557. https://doi.org/10.1016/s0041-0101(02)00393-8

Thompson R.C., Olsen Y., Mitchell R.P. et al. Lost at sea: where is all the plastic? // Science. 2004. V. 304 (5672). 838. https://doi.org/10.1126/science.1094559

Thorell K., Lehours P., Vale F.F. Genomics of *Helicobacter pylori*. // Helicobacter. 2017. V. 22 (Suppl 1). https://doi.org/10.1111/hel.12409

Thorell K., Yahara K., Berthenet E. et al. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. // PLoS Genet. 2017a. V. 13. e1006546. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006546

Thorn C.R., Sharma D., Combs R. et al. The journey of a lifetime – development of Pfizer's COVID-19 vaccine. // Curr Opin Biotechnol. 2022. V. 78. 102803. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102803

Tian M., Fu J., Wang Z. et al. Enhanced activity and stability of Rhizomucor miehei lipase by mutating N-linked glycosylation site and its application in biodiesel production. // Fuel. 2021. V. 304. 121514. https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.121514

Tian M., Yang L., Lv P. et al. Improvement of methanol tolerance and catalytic activity of Rhizomucor miehei lipase for one-step synthesis of biodiesel by semi-rational design. // Bioresour Technol. 2022. V. 348. 126769. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.126769

Till P., Derntl C., Kiesenhofer D.P. et al. Regulation of gene expression by the action of a fungal lncRNA on a transactivator. // RNA Biol. 2020. V. 17. P. 47-61. https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1663618

Tinel C., Lamarthée B., Anglicheau D. MicroRNAs: small molecules, big effects. // Curr Opin Organ Transplant. 2021. V. 26. P. 10-16. https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000835

Titova E.S. Biofuel Application as a Factor of Sustainable Development Ensuring: The Case of Russia. // Energies 2019. V. 12. 3948. https://doi.org/10.3390/en12203948

Titova E.S., Ratner S.V. Environmental Issues and Biofuel Production Prospects in the Central Federal District of Russian Federation // J Environ Manag Tour. 2019. V. 5. P. 1049-1059. https://doi.org/10.14505/jemt.10.5(37).12

Toby T.K., Fornelli L., Kelleher N.L. Progress in Top-Down Proteomics and the Analysis of Proteoforms. // Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif). 2016. V. 9. P. 499-519. https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071015-041550

Tokiwa Y., Calabia B.P., Ugwu C.U., Aiba S. Biodegradability of plastics. // Int J Mol Sci. 2009. V. 10. P. 3722-3742.

Tolani P., Gupta .S, Yadav K. et al. Big data, integrative omics and network biology. // Adv Protein Chem Struct Biol. 2021. V. 127. P. 127-160.

Tolstrup A.B., Frandsen T.P., Bregenholt S. Development of recombinant human polyclonal antibodies for the treatment of complex human diseases. // Expert Opin Biol Ther. 2006. V. 6. P. 905-912. https://doi.org/10.1517/14712598.6.9.905

Tomb J.F., White O., Kerlavage A.R., et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. // Nature. 1997. V. 388 (6642). P. 539-547. https://doi.org/10.1038/41483

Tomita M., Tsumoto K. Hybridoma technologies for antibody production. // Immunotherapy. 2011. V. 3. P. 371-380. https://doi.org/10.2217/imt.11.4

Tortajada M., da Silva L.F., Prieto M.A. Second-generation functionalized medium-chain-length polyhydroxyalkanoates: the gateway to high-value bioplastic applications. // Int Microbiol. 2013. V. 16. P. 1-15. https://doi.org/10.2436/20.1501.01.175

Trang T., Chan J., Graham D.Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. // World J Gastroenterol. 2014. V. 20 P. 11467-11485. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11467

Tibaldi J.M. Evolution of insulin development: focus on key parameters. // Adv Ther. 2012. V. 29. P. 590-619. https://doi.org/10.1007/s12325-012-0034-8

Trock B.J. Application of metabolomics to prostate cancer. // Urol Oncol. 2011. V. 29. P. 572-581. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.08.002

Tsiatsiani L., Heck A.J. Proteomics beyond trypsin. // FEBS J. 2015. V. 282. P. 2612-2626. https://doi.org/10.1111/febs.13287

Tsuji H. Poly(lactide) stereocomplexes: formation, structure, properties, degradation, and applications. // Macromol Biosci. 2005. V. 5. P. 569-597. https://doi.org/10.1002/mabi.200500062

Tuli M.A., Flores T.P., Cameron G.N. Submission of nucleotide sequence data to EMBL/GenBank/DDBJ. // Mol Biotechnol. 1996. V. 6. P. 47-51. https://doi.org/10.1007/BF02762322

Tweeddale H., Notley-McRobb L., Ferenci T. Effect of slow growth on metabolism of Escherichia coli, as revealed by global metabolite pool ("metabolome") analysis. // J Bacteriol. 1998. V. 180. P. 5109-5116. https://doi.org/10.1128/JB.180.19.5109-5116.1998

Ubando A.T., Felix C.B., Chen W.H. Biorefineries in circular bioeconomy: A comprehensive review. // Bioresour Technol. 2020. V. 299. 122585. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122585

Ubando A.T., Chen W.H., Aguilar Hurt D. et al. Biohydrogen in a circular bioeconomy: A critical review. // Bioresour Technol. 2022. V. 366. 128168. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.128168

Ueberberg S., Schneider S. Phage library-screening: a powerful approach for generation of targeting-agents specific for normal pancreatic islet-cells and islet-cell carcinoma in vivo. // Regul Pept. 2010. V. 160. P. 1-8. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.11.017

Ura T., Yamashita A., Mizuki N. et al. New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. // Vaccine. 2021. V. 39. P. 197-201. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.054

Usmani Z., Sharma M., Gaffey J. et al. Valorization of dairy waste and by-products through microbial bioprocesses. // Bioresour Technol. 2022. V. 346. 126444. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126444

Utpott M., Rodrigues E., Rios A.O. et al. Metabolomics: An analytical technique for food processing evaluation. // Food Chem. 2022. V. 366. 130685. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130685

Vajo Z., Fawcett J., Duckworth W.C. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. // Endocr Rev. 2001. V. 22. P. 706-17. https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0442

Valdés A., Álvarez-Rivera G., Socas-Rodríguez B. et al. Foodomics: Analytical Opportunities and Challenges. // Anal Chem. 2022. V. 94. P. 366-381. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c04678

Valdés A., Álvarez-Rivera G., Socas-Rodríguez B. et al. Capillary electromigration methods for food analysis and Foodomics: Advances and applications in the period February 2019-February 2021. // Electrophoresis. 2022a. V. 43. P. 37-56. https://doi.org/10.1002/elps.202100201

Van der Maarel M.J., Leemhuis H. Starch modification with microbial alpha-glucanotransferase enzymes. // Carbohydr Polym. 2013. V. 93. P. 116-121. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.01.065

Van der Marel I., Munneke L., de Bruijn E. Supervising graduation projects in higher professional education – A literature review. // Educ Res Rev. 2022. V. 37. 100462. https://doi.org/10.1016/j.edurev.2022.100462

Van Emon J. M. The omics revolution in agricultural research. // J Agric Food Chem. 2016. V. 64. P. 36-44. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04515

Van Gulik W.M. Fast sampling for quantitative microbial metabolomics. // Curr Opin Biotechnol. 2010. V. 21. P. 27-34. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.01.008

Van Ommen B., Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. // Curr Opin Biotechnol. 2002. V. 13. P. 517-521. https://doi.org/10.1016/s0958-1669(02)00349-x

Van Riper S.K., De Jong E.P., Carlis J.V., Griffin T.J. Mass spectrometry-based proteomics: basic principles and emerging technologies and directions. // Adv Exp Med Biol. 2013. V. 990. P. 1-35. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5896-4_1

Van Vliet AH. Use of pan-genome analysis for the identification of lineage-specific genes of Helicobacter pylori. // FEMS Microbiol Lett. 2017. V. 364. Ar. fnw296. https://doi.org/10.1093/femsle/fnw296

Vance K.W., Ponting C.P. Transcriptional regulatory functions of nuclear long noncoding RNAs. // Trends Genet. 2014. V. 30. P. 348-55. https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.06.001

Vasić K., Knez Ž., Leitgeb M. Bioethanol Production by Enzymatic Hydrolysis from Different Lignocellulosic Sources. // Molecules. 2021. V. 26. 753. https://doi.org/10.3390/molecules26030753

Veenstra T.D. Omics in Systems Biology: Current Progress and Future Outlook. // Proteomics. 2021. V. 21. e2000235. https://doi.org/10.1002/pmic.202000235

Velculescu V., Zhang L., Vogelstein B., Kinzler K.W. Seraial analysis of gene expression. // Science. 1995. V. 270. P. 484-487.

Velculescu V.E., Madden S.L., Zhang L. et al. Analysis of human transcriptomes. // Nat Genet. 1999. V. 23. P. 387-388. https://doi.org/10.1038/70487

Venter C.J., Adams M.D., Myers E.W. et al. The Sequence of the Human Genome. // Science. 2001. V. 291. P. 1304-1351.

Vieira H., Leal M.C., Calado R. Fifty Shades of Blue: How Blue Biotechnology is Shaping the Bioeconomy. // Trends Biotechnol. 2020. V. 38. P. 940-943. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.011

Vijayakumar C., Ramesh M., Murugesan A. et al. Biodiesel from plant seed oils as an alternate fuel for compression ignition engines-a review. // Environ Sci Pollut Res Int. 2016. V. 23. P. 24711-24730. https://doi.org/10.1007/s11356-016-7754-2

Vilain E. CYPs, SNPs, and molecular diagnosis in the postgenomic era. // Clin. Chem. 1998. V. 44. P. 2403-2404.

Villegas V.E, Zaphiropoulos P.G. Neighboring gene regulation by antisense long non-coding RNAs. // Int J Mol Sci. 2015. V. 16. P. 3251-3266. https://doi.org/10.3390/ijms16023251

Vingiani G.M., De Luca P., Ianora A. et al. Microalgal Enzymes with Biotechnological Applications. // Mar Drugs. 2019. V. 17. 459. https://doi.org/10.3390/md17080459

Vinoth Arul Raj J., Praveen Kumar R., Vijayakumar B. et al. Modelling and process optimization for biodiesel production from Nannochloropsis salina using artificial neural network. // Bioresour Technol. 2021. V. 329. 124872. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124872

Vishchuk O.S., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N. Sulfated polysaccharides from brown seaweeds Saccharina japonica and Undaria pinnatifida: Isolation, structural characteristics, and antitumor activity. // Carbohydr. Res. 2011. V. 346. P. 2769-2776. https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.09.034

Vizirianakis I.S. Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. // Eur J Pharm Sci. 2002. V. 15. P. 243-250. https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00013-1

Vodnar D.C., Venus J., Dufossé L. Editorial: Recent Advances in Microbial Biotechnology for the Food Industry. // Front Microbiol. 2021. V. 12. 746636. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.746636

Voelkerding K.V., Dames S.A., Durtschi J.D. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. // Clin Chem. 2009. V. 55. P. 641-658. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112789

Voigt G., Wilde M. Bologna backstage – experiences from behind the scenes of the reforms of the Basel medical curriculum. // GMS J Med Educ. 2019. V. 36. Doc63. https://doi.org/10.3205/zma001271

Von Cossel M., Lebendig F., Müller M. et al. Comparison of thermochemical conversion and anaerobic digestion of perennial flower-rich herbaceous wild plant species for bioenergy production. // Bioresour Technol. 2021. V. 340. 125724. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125724

Von Witting E., Hober S., Kanje S. Affinity-Based Methods for Site-Specific Conjugation of Antibodies. // Bioconjug Chem. 2021. V. 32. P. 1515-1524. https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00313

Vorlet O., Neutsch L., Kronseder C., Kuhn A. Digitalization in Processes. // Chimia (Aarau). 2021. V. 75. P. 681-689. https://doi.org/10.2533/chimia.2021.681

Voutilainen S.P., Puranen T., Siika-Aho M. et al. Cloning, expression, and characterization of novel thermostable family 7 cellobiohydrolases. // Biotechnol Bioeng. 2008. V. 101. P. 515-528. https://doi.org/10.1002/bit.21940

Vu V.V., Marletta M.A. Starch-degrading polysaccharide monooxygenases. // Cell Mol Life Sci. 2016. V. 73. P. 2809-2819.

Vyas S., Prajapati P., Shah A.V., Varjani S. Municipal solid waste management: Dynamics, risk assessment, ecological influence, advancements, constraints and perspectives. // Sci Total Environ. 2022. V. 814. 152802. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152802

Wajahat M., Bracken C.P., Orang A. Emerging Functions for snoRNAs and snoRNA-Derived Fragments. // Int J Mol Sci. 2021. V. 22. 10193. https://doi.org/10.3390/ijms221910193

Wang H., Bi X., Clift R. Utilization of forestry waste materials in British Columbia: Options and strategies. // Renewable Sustainable Energy Rev. 2021. V. 150. 111480. https://doi.org/10.1016/j.rser.2021.111480

Wang H., Tso V.K., Slupsky C.M., Fedorak R.N. Metabolomics and detection of colorectal cancer in humans: a systematic review. // Future Oncol. 2010. V. 6. P. 1395-1406. https://doi.org/10.2217/fon.10.107

Wang J., Arantes P.R., Ahsan M. et al. Twisting and swiveling domain motions in Cas9 to recognize target DNA duplexes, make double-strand breaks, and release cleaved duplexes. // Front Mol Biosci. 2023. V. 9. 1072733. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1072733

Wang Z., Sun J., Yang Q., Yang J. Metabolic Engineering Escherichia coli for the Production of Lycopene. // Molecules. 2020. V. 25. 3136. https://doi.org/10.3390/molecules25143136

Wani J.A., Majid S., Imtiyaz Z. et al. MiRNAs in Lung Cancer: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Potential. // Diagnostics (Basel). 2022. V. 12 1610. https://doi.org/10.3390/diagnostics12071610

Ward N.E. Debranching enzymes in corn/soybean meal-based poultry feeds: a review. // Poult Sci. 2021. V. 100. P. 765-775. https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.10.074

Watanabe S. Cyanobacterial multi-copy chromosomes and their replication. // Biosci Biotechnol Biochem. 2020. V. 84. P. 1309-1321. https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1736983

Wasinger V.C., Cordwell S.J., Cerpa-Poljak A. et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium. // Electrophoresis. 1995, V.16. P. 1090-1094.

Watkins P.J. Insulin infusion systems, diabetic control, and microvascular complications // Br. Med. J. 1980. V. 280. P. 350-352.

Weckwerth W., Morgenthal K. Metabolomics: from pattern recognition to biological interpretation. // Drug Discov Today. 2005. V. 10. P. 1551-1558. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03609-3

Wei L.Q., Cheong I.H., Yang G.H. et al. The Application of High-Throughput Technologies for the Study of Microbiome and Cancer. // Front Genet. 2021. V. 12. 699793. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.699793

Wei S. The application of biotechnology on the enhancing of biogas production from lignocellulosic waste. // Appl Microbiol Biotechnol. 2016. V. 100. P. 9821-9836.

Wei X., Liu Q., Pu A. et al. Knowledge Mapping of bioeconomy: A bibliometric analysis. // J Clean Prod. 2022. V. 373. 133824. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.133824

Weimer A., Kohlstedt M., Volke D.C. et al. Industrial biotechnology of Pseudomonas putida: advances and prospects. // Appl Microbiol Biotechnol. 2020. V. 104. P. 7745-7766. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10811-9

Weissenbach J. The rise of genomics. // C R Biol. 2016. V. 339. P. 231-239. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2016.05.002

Wells J.G. Establishing a Taxonometric Structure for the Study of Biotechnology in Secondary School Technology Education. // J Technol Educ. 1994. V. 6. P. 58-75.

Wen Z., Zhang S., Odoh C.K. et al. Rhodosporidium toruloides – A potential red yeast chassis for lipids and beyond. // FEMS Yeast Res. 2020. V. 20. foaa038. https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa038

Wenzel E.V., Bosnak M., Tierney R. et al. Human antibodies neutralizing diphtheria toxin in vitro and in vivo. // Sci Rep. 2020. V. 10. 571. https://doi.org/10.1038/s41598-019-57103-5

Wheeler N., Watts N. Climate Change: From Science to Practice. // Curr Environ Health Rep. 2018. V. 5. P. 170-178. https://doi.org/10.1007/s40572-018-0187-y

Wicker R.J., Autio H., Daneshvar E. et al. The effects of light regime on carbon cycling, nutrient removal, biomass yield, and polyhydroxybutyrate (PHB) production by a

constructed photosynthetic consortium. // Bioresour Technol. 2022. V. 363. 127912. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.127912

Wijeyekoon S.L.J., Vaidya A.A. Woody biomass as a potential feedstock for fermentative gaseous biofuel production. // World J Microbiol Biotechnol. 2021. V. 37. 134. https://doi.org/10.1007/s11274-021-03102-6

Wilkins M.R., Williams K.L., Appel R.D., Hochstrasser D.F. Proteomic research: new frontiers in functional genomics (principle and practice). // Springer Verlag. Berlin. 1997. 464 p.

Williams A., Jones M.G., Jonsson R., et al. A comparison of doctoral training in biomedicine and medicine for some UK and Scandinavian graduate programmes: learning from each other. // FEBS Open Bio. 2019. V. 9. P. 830-839. https://doi.org/10.1002/2211-5463.12629

Williams J.H., Jones R.A., Torn M.S. Observations on the transition to a net-zero energy system in the United States. // En Clim Change. 2021. V. 2. 100050. https://doi.org/10.1016/j.egycc.2021.100050

Wishart D.S. Computational approaches to metabolomics. // Methods Mol Biol. 2010. V. 593. P. 283-313. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-194-3_14

Wishart D.S., Tzur D., Knox C. et al. HMDB: the Human Metabolome Database. // Nucleic Acids Res. 2007. V. 35 (Database issue). P. D521-526. https://doi.org/10.1093/nar/gkl923

Wishart D.S., Knox C., Guo A.C. et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. // Nucleic Acids Res. 2009. V. 37 (Database issue). P. D603-610. https://doi.org/10.1093/nar/gkn810

Wishart D.S., Jewison T., Guo A.C. et al. HMDB 3.0-The Human Metabolome Database in 2013. // Nucleic Acids Res. 2013. V. 41 (Database issue). P. D801-807. https://doi.org/10.1093/nar/gks1065

Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A. et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. // Nucleic Acids Res. 2018. V. 46 (D1). P. D608-D617. https://doi.org/10.1093/nar/gkx1089

Wishart D.S., Guo A., Oler E. et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. // Nucleic Acids Res. 2022. V. 50 (D1). P. D622-D631. https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062

Wohlgemuth R. Biocatalysis – key to sustainable industrial chemistry. // Curr Opin Biotech. 2010. V. 21. P. 713-724. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.09.016

Wohlgemuth R., Twardowski T., Aguilar A. Bioeconomy moving forward step by step – A global journey. // New Biotechnology. 2021. V. 61. P. 22-28. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.11.006

Wong L.L., Razali S.A., Deris Z.M. et al. Application of second-generation sequencing (SGS) and third generation sequencing (TGS) in aquaculture breeding program. // Aquaculture. 2022. V. 548. 737633. https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737633

Wörheide M.A., Krumsiek J., Kastenmüller G., Arnold M. Multi-omics integration in biomedical research – A metabolomics-centric review. // Anal Chim Acta. 2021. V. 1141. P. 144-162.

Wu A., Peng Y., Huang B. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. // Cell Host Microbe. 2020. V. 27. P. 325-328. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001

Wu H., Li S., Zheng J., Guo J. Medical students' motivation and academic performance: the mediating roles of self-efficacy and learning engagement // Med Educ Online. 2020. V. 25. 1742964. https://doi.org/10.1080/10872981.2020.1742964

Wu J., Ou G., Liu X., Dong K. How does academic education background affect top researchers' performance? Evidence from the field of artificial intelligence. // J Inform. 2022. V. 16. 101292 https://doi.org/10.1016/j.joi.2022.101292

Wu L., Wang Y., Peng X. et al. Development of a medical academic degree system in China. // Med Educ Online. 2014. V. 19. 23141. https://doi.org/10.3402/meo.v19.23141

Wu Q., Jiang L., Wang Y. et al. Pyrolysis of soybean soapstock for hydrocarbon bio-oil over a microwave-responsive catalyst in a series microwave system. // Bioresour Technol. 2021. V. 341. 125800. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125800

Wu S., Gao C., Pan H. et al. Advancements in Tobacco (*Nicotiana tabacum L.)* Seed Oils for Biodiesel Production. // Front Chem. 2022. V. 9. 834936. https://doi.org/10.3389/fchem.2021.834936

Wu Y., Li R., Hildebrand D.F. Biosynthesis and metabolic engineering of palmitoleate production, an important contributor to human health and sustainable industry. // Prog Lipid Res. 2012. V.51. P. 340-349.

Xiang M., Kang Q., Zhang D. Advances on systems metabolic engineering of Bacillus subtilis as a chassis cell. // Synth Syst Biotechnol. 2020. V. 5. P. 245-251. https://doi.org/10.1016/j.synbio.2020.07.005

Xie S.H., Kurz W.A., McFarlane P.N. Inward- versus outward-focused bioeconomy strategies for British Columbia's forest products industry: a harvested wood products carbon storage and emission perspective. // Carbon Balance Manag. 2021. V. 16. 30. https://doi.org/10.1186/s13021-021-00193-4

Xing Y.H., Chen L.L. Processing and roles of snoRNA-ended long noncoding RNAs. // Crit Rev Biochem Mol Biol. 2018. V. 53. P. 596-606. https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1508411

Xiao Y., Hu J., Yin W. Systematic Identification of Non-coding RNAs. // Adv Exp Med Biol. 2018. V. 1094. P. 9-18.

Xu D., Lin G., Liu L. et al. Comprehensive evaluation on product characteristics of fast hydrothermal liquefaction of sewage sludge at different temperatures. // Energy. 2018. V. 159. P. 686-695. https://doi.org/10.1016/j.energy.2018.06.191

Xu H., Ge S., Yuan F. Research on the Mechanism of Influence of Game Competition Mode on Online Learning Performance. // Behav Sci (Basel). 2022. V. 12. 225. https://doi.org/10.3390/bs12070225

Xu K., Lv B., Huo Y.X., Li C. Toward the lowest energy consumption and emission in biofuel production: combination of ideal reactors and robust hosts. // Curr Opin Biotechnol. 2018. V. 50. P. 19-24. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.08.011

Xu X., Lu Y., Vogel-Heuser B., Wang L. Industry 4.0 and Industry 5.0 – Inception, conception and perception. // J Manufac Syst. 2021. V. 61. 530-535. https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2021.10.006

Xu Y., Wu Y., Liu Y. et al. Sustainable bioproduction of natural sugar substitutes: Strategies and challenges. // Trends Food Sci Tech. 2022. V. 129. P. 512-527. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.11.008

Xue D., Abdallah I.I., de Haan I.E. et al. Enhanced C30 carotenoid production in Bacillus subtilis by systematic overexpression of MEP pathway genes. // Appl Microbiol Biotechnol. 2015. V. 99. P. 5907-5915. https://doi.org/10.1007/s00253-015-6531-3

Yaashikaa P.R., Senthil Kumar P., Varjani S. Valorization of agro-industrial wastes for biorefinery process and circular bioeconomy: A critical review. // Bioresour Technol. 2022. V. 343. 126126. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126126

Yaguchi A.L., Lee S.J., Blenner M.A. Synthetic biology towards engineering microbial lignin biotransformation. // Trends Biotechnol. 2021. V. 39. P. 1037-1064.

Yan S., Pei Y., Li J. et al. Recent Progress on Circular RNAs in the Development of Skeletal Muscle and Adipose Tissues of Farm Animals. // Biomolecules. 2023. V.13. 314. doi: 10.3390/biom13020314.

Yang H., Liu Y., Li J. et al. Systems metabolic engineering of Bacillus subtilis for efficient biosynthesis of 5-methyltetrahydrofolate. // Biotechnol Bioeng. 2020. V. 117. P. 2116-2130. https://doi.org/10.1002/bit.27332

Yang J., Udvardi M. Senescence and nitrogen use efficiency in perennial grasses for forage and biofuel production. // J Exp Bot. 2018. V. 69. P. 855-865. https://doi.org/10.1093/jxb/erx241

Yang L.X., Nazari L., Yuan Z.S. et al. Hydrothermal liquefaction of spent coffee grounds in water medium for bio-oil production. // Biomass Bioenergy. 2016. V. 89. P. 191-198.

Yang S., Zhang W., Bai F., Zhong J-J. Biotechnology for the sustainability of human society. // J Biotechnol. 2008. V. 136S. P. S1-S2. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2008.07.1786

Yang X.J., Hu H., Tan T., Li J. China's renewable energy goals by 2050. // Environ. Dev. 2016. V. 20. P. 83-90. https://doi.org/10.1016/j.envdev.2016.10.001

Yin Z., Zhu L., Li S. et al. A comprehensive review on cultivation and harvesting of microalgae for biodiesel production: Environmental pollution control and future directions. // Bioresour Technol. 2020. V. 301. 122804. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.122804

Yarnold J., Karan H., Oey M., Hankamer B. Microalgal Aquafeeds As Part of a Circular Bioeconomy. // Trends Plant Sci. 2019. V. 24. P. 959-970. https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.06.005

Ye X., Al-Babili S., Klöti A. et al. Engineering the Provitamin A (β-Carotene) Biosynthetic Pathway into (Carotenoid-Free) Rice Endosperm. // Science. 2000. V. 287 (5451). P. 303-305. https://doi.org/10.1126/science.287.5451.303

Yeom S.J., Le T.K., Yun C.H. P450-driven plastic-degrading synthetic bacteria. // Trends Biotechnol. 2022 V. 40. P. 166-179.

Yong C.Q.Y., Valiyaveettil S., Tang B.L. Toxicity of Microplastics and Nanoplastics in Mammalian Systems. // Int J Environ Res Public Health. 2020. V. 17. 1509. https://doi.org/10.3390/ijerph17051509

Yoshida K., Ueda S., Maeda I. Carotenoid production in Bacillus subtilis achieved by metabolic engineering. // Biotechnol Lett. 2009. V. 31. P. 1789-1793. https://doi.org/10.1007/s10529-009-0082-6

Yu I.K.M., Tsang D.C.W., Yip A.C.K. et al. Catalytic valorization of starch-rich food waste into hydroxymethylfurfural (HMF): controlling relative kinetics for high productivity. // Bioresour. Technol. 2017. V. 237. P. 222-230.

Yu J.K., Moon Y.S. Corn Starch: Quality and Quantity Improvement for Industrial Uses. // Plants (Basel). 2021. V. 11. 92. https://doi.org/10.3390/plants11010092

Yu K.M., Curcic I., Gabriel J., Tsang S.C. Recent advances in CO2 capture and utilization. // ChemSusChem. 2008. V. 1. P. 893-899. https://doi.org/10.1002/cssc.200800169

Yuen K.C.J., Miller B.S., Boguszewski C.L., Hoffman A.R. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. // Front Endocrinol (Lausanne). 2021. V. 12. 637209. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.637209

Yun E.J., Zhang G.C., Atkinson C. et al. Glycolate production by a Chlamydomonas reinhardtii mutant lacking carbon-concentrating mechanism. // J Biotechnol. 2021. V. 335. P. 39-46. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2021.06.009

Zabaniotou A.A., Kantarelis E.K., Theodoropoulos D.C. Sunflower shells utilization for energetic purposes in an integrated approach of energy crops: laboratory study pyrolysis and kinetics. // Bioresour Technol. 2008. V. 99. P. 3174-3181. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.05.060

Zabalegui A., Cabrera E. New nursing education structure in Spain. // Nurse Educ Today. 2009. V. 29. P. 500-504. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2008.11.008

Zaldivar J., Nielsen J., Olsson L. Fuel ethanol production from lignocellulose: a challenge for metabolic engineering and process integration. // Appl Microbiol Biotechnol. 2001. V. 56. P. 17-34. https://doi.org/10.1007/s002530100624

Zapp M. Revisiting the Global Knowledge Economy: The Worldwide Expansion of Research and Development Personnel, 1980-2015. // Minerva. 2022. V. 60. P. 181-208. https://doi.org/10.1007/s11024-021-09455-4

Zarate S., Taboada B., Yocupicio-Monroy M., Arias C.F. Human Virome. // Arch Med Res. 2017. V. 48. P. 701-716. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.01.005

Zat T., Bandieira M., Sattler N. et al. Potential re-use of sewage sludge as a raw material in the production of eco-friendly bricks. // J Environ Manage. 2021. V. 297. 113238. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113238

Zeng L., He Y., Jiao L. et al. Preparation of Biodiesel with Liquid Synergetic Lipases from Rapeseed Oil Deodorizer Distillate. // Appl Biochem Biotechnol. 2017. V. 183. P. 778-791. https://doi.org/10.1007/s12010-017-2463-y

Zeremski T., Ranđelović D., Jakovljević K. et al. Brassica Species in Phytoextractions: Real Potentials and Challenges. // Plants (Basel). 2021. V. 10. 2340. https://doi.org/10.3390/plants10112340

Zhang C., Quan R., Wang J. Development and application of CRISPR/Cas9 technologies in genomic editing. // Hum Mol Genet. 2018. V. 27 (R2). P. R79-R88. https://doi.org/10.1093/hmg/ddy120

Zhang C., Ho S.H., Chen W.H. et al. Oxidative torrefaction performance of microalga Nannochloropsis Oceanica towards an upgraded microalgal solid biofuel. // J Biotechnol. 2021. V. 338. P. 81-90. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2021.07.009

Zhang D., Liu P., Lu X. et al. Upgrading of low rank coal by hydrothermal treatment: coal tar yield during pyrolysis. // Fuel Process Technol. 2016. V. 141. P. 117-122.

Zhang R., Yuen A.K.L., de Nys R. et al. Step by step extraction of bio-actives from the brown seaweeds, Carpophyllum flexuosum, Carpophyllum plumosum, Ecklonia radiata and Undaria pinnatifida. // Algal Res. 2020. V. 52. 102092, https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102092

Zhang Y., Yang L., Chen L.L. Life without A tail: new formats of long noncoding RNAs. // Int J Biochem Cell Biol. 2014. V. 54. P. 338-349. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.10.009

Zhang Y., Wang S., Olga V. et al. The potential effects of microplastic pollution on human digestive tract cells. // Chemosphere. 2022. V. 291 (Pt 1). 132714. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132714

Zhang Y.P., Sun J., Ma Y. Biomanufacturing: history and perspective. // J Ind Microbiol Biotechnol. 2017. V. 44. P. 773-784. https://doi.org/10.1007/s10295-016-1863-2

Zhang Z., Yu J., Li D. et al. PMRD: plant microRNA database. // Nucleic Acids Res. 2010. V. 38 (Database issue). P. D806-813. https://doi.org/10.1093/nar/gkp818

Zhao B., Katuwawala A., Oldfield C.J. et al. DescribePROT: database of amino acid-level protein structure and function predictions. // Nucleic Acids Res. 2021. V. 49 (D1). P. D298-D308. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa931

Zhao J., Wang G., Chu J., Zhuang Y. Harnessing microbial metabolomics for industrial applications. // World J Microbiol Biotechnol. 2019. V. 36. Ar. 1. https://doi.org/10.1007/s11274-019-2775-x

Zhao P., Tian P. Biosynthesis pathways and strategies for improving 3-hydroxypropionic acid production in bacteria. // World J Microbiol Biotechnol. 2021. V. 37 117. https://doi.org/10.1007/s11274-021-03091-6

Zhong Y., Xu F., Wu J. et al. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. // Ann Lab Med. 2021. V. 41. P. 25-43. https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.25

Zhou G., Liang H., Gu Y. et al. Comparative genomics of Helicobacter pullorum from different countries. // Gut Pathog. 2020. V. 12. 56. https://doi.org/10.1186/s13099-020-00394-1

Zhou H., Cheng J.S., Wang B.L. et al. Xylose isomerase overexpression along with engineering of the pentose phosphate pathway and evolutionary engineering enable rapid xylose utilization and ethanol production by Saccharomyces cerevisiae. // Metab Eng. 2012. V. 14. P. 611-622.

Zhou L., Wong L., Goh W.W.B. Understanding missing proteins: a functional perspective. // Drug Discov Today. 2018. V. 23. P. 644-651.

Zhou X., Zhao J., Chen M. et al. Influence of catalyst and solvent on the hydrothermal liquefaction of woody biomass. // Bioresour Technol. 2022. V. 346. 126354. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126354

Zhou Y., Peng Q., Zhang L. et al. Characterization of enzymes specifically producing chiral flavor compounds (R)- and (S)-1-phenylethanol from tea (Camellia sinensis) flowers. // Food Chem. 2019. V. 280. P. 27-33. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.035

Zhou Y.M., Chen Y.P., Guo J.S., Shen Y. Recycling of orange waste for single cell protein production and the synergistic and antagonistic effects on production quality. // J Clean Prod. 2019. V. 213. P. 384-392. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.12.168

Zhou Y.M., Liu Y., Liu W., Shen Y. Generation of microbial protein feed (MPF) from waste and its application in aquaculture in China. // J Environ Chem Eng. 2023. V. 11. 109297. https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.109297

Zhu J., Li W., Chen L. Doctors in China: improving quality through modernisation of residency education. // Lancet. 2016. V. 388 (10054). P. 1922-1929. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00582-1

Zhu K., Liu Q., Dang C. et al. Valorization of hydrothermal carbonization products by anaerobic digestion: Inhibitor identification, biomethanization potential and process intensification. // Bioresour Technol. 2021. V. 341. 125752. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125752

Ziegler H., Nellen W. CRISPR-Cas experiments for schools and the public. // Methods. 2020. V. 172. P. 86-94. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.08.009

Zielinski M., Romanik-Chruscielewska A., Mikiewicz D. et al. Expression and purification of recombinant human insulin from E. coli 20 strain. // Protein Expr Purif. 2019. V. 157. P. 63-69. https://doi.org/10.1016/j.pep.2019.02.002

Zittel B. Passage of New York State Legislation Mandating Academic Progression Toward the Bachelor of Science in Nursing Degree. // J Nurs Regul. 2018. V. 9. P. 4-8.

Zlotkin S., Siekmann J., Lartey A., Yang Z. The role of the Codex Alimentarius process in support of new products to enhance the nutritional health of infants and young children. // Food Nutr Bull. 2010. V. 31 (2 Suppl). P. S128-133. https://doi.org/10.1177/15648265100312S205

Zong L., Zheng S., Meng Y. et al. Integrated Transcriptomic Analysis of the miRNA-mRNA Interaction Network in Thin Endometrium. // Front Genet. 2021. V. 12. 589408. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.589408

Zuo K., Li H., Chen J. et al. Effective Biotransformation of Variety of Guaiacyl Lignin Monomers Into Vanillin by Bacillus pumilus. // Front Microbiol. 2022. V. 13. 901690. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.901690

Zvereva E.A., Kovalev L.I., Ivanov A.V. et al. Enzyme immunoassay and proteomic characterization of troponin I as a marker of mammalian muscle compounds in raw meat and some meat products. // Meat science. 2015. V. 105. P. 46-52.

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И РЕСУРСЫ**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). URL: https://www.who.int/ru

Коммюнике конференции Министров образования стран Болонского процесса (Ереван 14-15 мая 2015 г.). URL: http://nic.gov.ru/ru/docs/foreign/bolonga/ek

Корпоративный университет Сбербанка. URL: https://sberuniversity.ru/sber-knowledge/180years/funktsii-ii-s-primerami-primeneniya-po-sferam-/

Лиссабонская конвенция. Конвенция о признании квалификаций, относящихся к высшему образованию в Европейском регионе 1997 г. URL: https://rm.coe.int/168007f2f5

Министерство образования Бразилии. URL: http://www.mec.gov.br/

Министерство природных ресурсов и экологии РФ (Минприроды РФ). URL: https://www.mnr.gov.ru/

Официальный сайт ООО «АльтЭнерго». URL: http://altenergo.su/

Портал федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования (Портал ФГОС ВО). URL: https://fgosvo.ru/

Президент России. Послание Президента Федеральному Собранию. URL: http://www.kremlin.ru/events/president/transcripts/statements/70565

РБК. Минобрнауки сообщило об исключении российских вузов из Болонской системы. URL: https://www.rbc.ru/politics/06/06/2022/629dec299a7947a0e3d5426f

Российская газета. Минобрнауки: Все вузы РФ исключены из Болонского процесса. URL: https://rg.ru/2022/06/06/minobrnauki-vse-vuzy-rf-iskliucheny-iz-bolonskogo-processa.html?ysclid=leymuvdqyw479148834

Россия в Болонском процессе. Историческая справка (до 2010 года). URL: https://www.econ.msu.ru/ext/lib/Category/x39/xf3/14835/file/Россия%20в%20Болонском%20процессе-историческая%20справка%20(до%202010г).pdf

Ситуационный центр РЭУ им. Г.В. Плеханова. URL: https://regstat.rea.ru/

ФГБУ «Главный государственный экспертный центр оценки образования» (ФГБУ «Главэкспертцентр»). Методическое пособие по признанию образования и (или) квалификации, полученного в иностранном государстве. URL: https://nic.gov.ru/

ФГБУ «Рослесинфорг» (Рослесинфорг). URL: https://roslesinforg.ru/news/in-the-media/6750/

Федеральная служба по надзору в сфере природопользования (Росприроднадзор). URL: https://rpn.gov.ru/

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук (ФИЦ Биотехнологии РАН, образование). URL: https://www.fbras.ru/education

Федеральная служба государственной статистики (Росстат). URL: https://rosstat.gov.ru/

Avfall Sverige – Swedish Waste Management. URL: https://www.avfallsverige.se/in-english/

EHEA. European Higher Educational Area. Budapest-Vienna Declaration on the European Higher Education Area. 2010. URL: http://www.ehea.info/Uploads/Declarations/Budapest-Vienna_Declaration.pdf

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). URL: https://www.fao.org/

International Energy Agency (IEA). URL: https://www.iea.org/reports/biofuels

International Renewable Energy Agency (IRENA). URL: http://resourceirena.irena.org

NCBI PubMed. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

Our World in Data. URL: https://ourworldindata.org/

ScienceDirect. URL: https://www.sciencedirect.com/

StartUs Insighst. URL: https://www.startus-insights.com/innovators-guide/top-10-biotech-industry-trends-innovations-in-2021/

Statista. URL: https://www.statista.com/

The Bologna Declaration of 19 June 1999. Joint declaration of the European Ministers of Education. URL: http://www.magna-charta.org/resources/files/BOLOGNA_DECLARATION.pdf

The Nobel Prize in Chemistry 1980. URL: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1980/summary/

The White House. National bioeconomy blueprint. 2012. URL: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/

The World Bank. URL: https://data.worldbank.org/

UniProt. URL: https://www.uniprot.org/

United Nations. URL: https://www.un.org/en/

Von Braun J., Lang C. Bioeconomy policy (Part III), update report of national strategies around the world. Berlin: Office of the Bioeconomy Council; 2018. URL: https://gbs2018.com/fileadmin/gbs2018/Downloads/GBS_2018_Bioeconomy-Strategies-around-the_World_Part-III.pdf

**Е.С. Титова, С.С. Шишкин**

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЭКОНОМИКИ, РОЛЬ ПОСТГЕНОМНЫХ ДИСЦИПЛИН

**Монография**

ООО РПК «ВАШ ФОРМАТ»
г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 15, стр. 17
+7 (495) 749-45-84
www.kniga-premium.ru

Подписано в печать 27.06.2023 г. Формат 60x90/16;
Печ. л.: 22. Тираж 300 экз.