

УДК 547.458.82

## СТРУКТУРА И БИМЕДИЦИНСКИЕ СВОЙСТВА ЛИГНИНОВ (ОБЗОР)

© *А.П. Карманов<sup>1\*</sup>, А.В. Ермакова<sup>1</sup>, О.В. Раскоша<sup>1</sup>, Л.А. Башлыкова<sup>1</sup>, Н.Г. Рачкова<sup>1</sup>, Л.С. Кочева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт биологии Коми научного центра УрО РАН,  
ул. Коммунистическая, 28, Сыктывкар, 167982 (Россия),  
e-mail: apk0948@yandex.ru*

<sup>2</sup> *Институт геологии Коми научного центра УрО РАН, ул. Первомайская,  
54, Сыктывкар, 167982 (Россия)*

Предлагаемый обзор литературы находится в русле современных тенденций по освоению природоподобных технологий и посвящен анализу химической структуры и поиску новых путей использования лигнинов для биомедицинского применения. Лигнины – уникальные биополимеры растительного происхождения, структурная организация которых мультивариантна и в значительной степени зависит от биологического вида растения. Фундаментальные структурно-химические исследования все больше уточняют наши представления о структуре макромолекул этого базового растительного биополимера, а изучение лигнинов различного таксономического происхождения показывает, в какой степени эволюция и естественная изменчивость привели к усложнению химического строения макромолекул, в том числе путем включения «нетрадиционных» фенольных мономеров. Это свидетельствует о том, что лигнины содержат гораздо больше структурных единиц, чем три варианта монолигнола, описанные в учебниках по химии лигнина. В результате, как показывает анализ литературных данных, само определение лигнина продолжает расширяться и уточняться. В настоящее время наблюдается существенное возрастание интереса к материалам на основе лигнина, главным образом из-за их разнообразных полезных свойств, таких как биоразлагаемость, реактивность, биосовместимость, низкая токсичность и широкий диапазон биологической активности. Одной из главных задач этой статьи является выявление и обсуждение механизмов биологического действия лигнинов на живые организмы для оценки биомедицинского потенциала и обоснования возможности их применения в качестве инновационных препаратов антиоксидантного, радиопротекторного и геропротекторного действия. Поиск новых путей использования лигнинов необходим для решения задач по сохранению здоровья и улучшения качества и продолжительности жизни людей.

*Ключевые слова:* лигнины, структура, ботанический вид, биомедицинские свойства, фармакологические эффекты.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-13-00196,  
<https://rscf.ru/project/22-13-00196/>*

### Введение

Природные вещества растительного происхождения представляют собой богатый источник разнообразных соединений для производства биомедицинских препаратов. В последние годы биоактивными веществам растительной природы, таким как флавоноиды, терпены, лигнополисахаридные комплексы и лигнины,

---

*Карманов Анатолий Петрович* – ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и биотехнологии, e-mail: apk0948@yandex.ru

*Ермакова Анастасия Владимировна* – младший научный сотрудник, e-mail: nastik\_pystik@mail.ru

*Раскоша Оксана Вениаминовна* – заведующая отделом радиэкологии, e-mail: raskosha@ib.komisc.ru

*Башлыкова Людмила Анатольевна* – старший научный сотрудник, e-mail: baevaludmila@mail.ru

*Рачкова Наталья Гелиевна* – заведующая лабораторией, e-mail: rachkova@ib.komisc.ru

*Кочева Людмила Сергеевна* – ведущий научный сотрудник, e-mail: karko07@mail.ru

уделяется все более значительное внимание в связи с их потенциальной пользой для здоровья человека [1]. Лигнин и целлюлоза – наиболее распространенные биополимеры, характерные для царства растений. В отличие от целлюлозы, которая синтезируется также некоторыми бактериями (например, *Acetobacter aceti*) и организмами типа оболочников (*Tunicata*), лигнины животного происхождения неизвестны. Этот биополимер встречается почти во всех высших наземных растениях, включая некоторые моховидные [2]. Лигнины обнаружены даже

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

в водорослях, например, вида *Calliarthron cheilosporioide* [3]. Однако этот биополимер отсутствует в лишайниках и грибах, своеобразии которых определяется сочетанием специфических признаков, свойственных как растениям, так и животным.

Биологические функции лигнинов, выполняемые ими в растениях, весьма многообразны [4]. Они придают механическую прочность растительной ткани в целом. Его наличие определяет жесткость и проницаемость клеточных стенок, что играет важную роль в регулировании процессов тургора, транспорта воды, питательных веществ и продуктов метаболизма. Эти биополимеры защищают растения от избыточного УФ-излучения и пагубного действия свободных радикалов. Лигнин также повышает устойчивость растений (адаптивная функция) к различным стрессам окружающей среды, например, к повышенному радиоактивному фону и экстремальным температурам. Одна из функций лигнина состоит в выполнении антиоксидантной защиты растений [5]. Другой важной функцией является защита от различных вредных насекомых, микроорганизмов и других фитопатогенов [6].

Таким образом, лигнины создают надежные физические, химические и биологические барьеры, которые защищают от негативных воздействий практически все элементы растений, включая основной стебель, вегетативные органы (корни, ветви, листья) и репродуктивные органы (плоды покрытосеменных, стробилы голосеменных) [7]. С учетом этого логично задать следующий вопрос: если лигнин защищает в растениях все, включая репродуктивные органы, то может быть он способен защитить еще одно дитя природы – человека?

Для того чтобы дать определение тому или иному высокомолекулярному соединению, необходимо, как известно, установить элементный состав полимера, структурную формулу мономерного звена, определить весь набор и количество функциональных групп, а также его среднечисловую и среднемассовую молекулярную массу. Эти задачи в полной мере пока не решены, то есть проблема химической структуры лигнина еще далека от своего решения, что затрудняет использование лекарственных и медико-биологических свойств лигнинов в практической медицине. Биомедицинские свойства материалов на основе лигнина зависят от их структуры, типа и количества активных функциональных групп, молекулярной массы, ботанического (таксономического) происхождения лигнина, а также метода выделения из растительной ткани [8]. Однако универсальные корреляции между структурной организацией лигнинов и их биологическими свойствами до конца не установлены и требуют дальнейшего изучения [9]. Результаты последних исследований свидетельствуют о необходимости создания базы данных по структурной организации лигнинов из растений различного ботанического происхождения [10–12].

Основной целью этого обзора является анализ литературных данных о химической структуре лигнина во взаимосвязи с его биологическим происхождением, а также оценка биомедицинского потенциала лигнинов для обоснования возможности их применения в качестве инновационных препаратов антиоксидантного, радиопротекторного и геропротекторного действия.

### **1. Биосинтез лигнина**

С точки зрения биохимии процесс лигнификации растений состоит из двух принципиально различных этапов: во-первых, синтеза первичных мономерных предшественников лигнина (монолигнолов) и, во-вторых, полимеризации этих соединений. Первый этап начинается с образования глюкозы при фотосинтезе. Она превращается в шикимовую кислоту – важнейшее промежуточное соединение на так называемом «пути шикимовой кислоты», завершающемся образованием мономерных предшественников лигнина. Второй этап – процесс полимеризации монолигнолов, который протекает по ступенчатому механизму ферментативной дегидрогенизационной свободнорадикальной полимеризации [13]. Инициатором процесса является ферментативный комплекс «пероксидаза–пероксид водорода»; определенную роль в процессе биосинтеза может играть также такой фермент, как лакказа. Набор монолигнолов (прекурсоров), которые могут участвовать в процессе биосинтеза, достаточно широк. Основные из них – это фенилпропановые соединения с различной степенью метоксилированности: 4-[(*E*)-3-гидроксипроп-1-енил]-2-метоксифенол (кониферилловый спирт), 4-[(*E*)-3-гидроксипроп-1-енил]-2, 6-диметоксифенол (синаповый спирт) и 4-[(*E*)-3-гидроксипроп-1-енил]-фенол (*n*-кумаровый спирт) (рис. 1).

Ферментативные процессы с участием пероксидазы и лакказы приводят к образованию феноксильных радикалов, реакционная способность которых может несколько различаться [15, 16] (рис. 2).

Затем происходит взаимодействие мономерных феноксильных радикалов между собой. Вышеописанный механизм создает ряд подструктур со значительным разнообразием межэлементных связей, в результате чего возникает большое число различных микроструктур – дилигнолов. Далее из дилигнольных структур формируются новые феноксильные радикалы – димерные. При рекомбинации моно- и дилигнольных радикалов образуются три- и тетралигнолы. В дальнейшем, в результате последовательных актов «дегидрогенизация-рекомбинация», формируются все более крупные структурные фрагменты, и, в конечном итоге, формируется собственно макромолекула лигнина. Следует отметить, что большинство исследователей придерживаются мнения, что в отличие от синтеза монолигнолов, процесс сборки макромолекул, то есть полимеризация, протекает без генетического контроля [18–20]. Поскольку в процессе биосинтеза участвуют несколько типов монолигнолов, то в результате случайного взаимодействия тех или иных прекурсоров образуются различные, с точки зрения химии, макромолекулы.

Изучение процесса лигнификации *in vivo* практически невозможно, в связи с чем одним из плодотворных подходов к решению проблемы можно считать моделирование процесса биосинтеза *in vitro* как с использованием мономерных предшественников лигнина, так и культур растительных тканей [21]. Ранее были проведены достаточно широкие экспериментальные исследования полимеризации кониферилового спирта, синапового спирта, *n*-кумарового спирта, 3-метокси-4-гидроксикоричной кислоты (феруловой кислоты) и 2-окси-3-метоксибензальдегида в условиях, моделирующих биосинтез природных лигнинов в присутствии ферментативного комплекса пероксидаза – пероксид водорода [22–25].

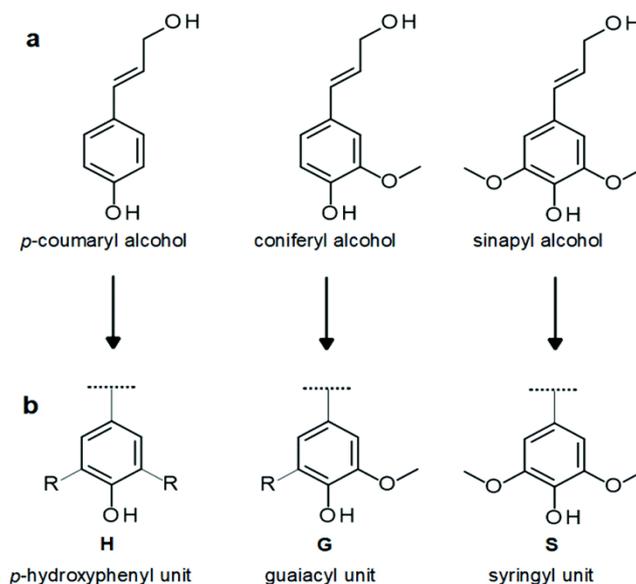


Рис. 1. Мономерные предшественники лигнина (монолигнолы) (a) и соответствующие им основные структурные единицы лигнина *n*-кумарового (H), гваяцильного (G) и сирингильного типа (S) [14]

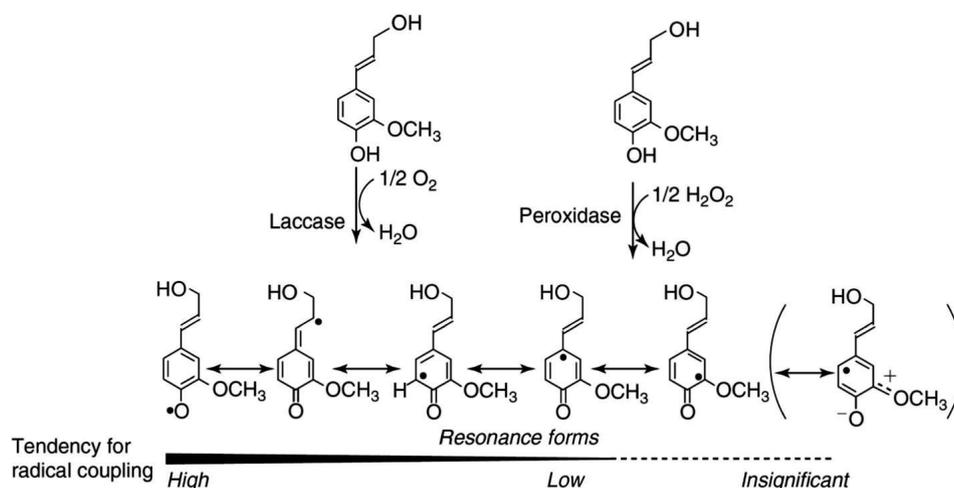


Рис. 2. Ферментативный процесс образования феноксильных радикалов [17]

Особый интерес вызывают исследования процесса дегидрогенизационной сополимеризации кофейного спирта и *n*-кумарового спирта, полимерный продукт которого моделирует в определенной степени С-лигнин, недавно обнаруженный в оболочках семян ванилинового дерева [26]. В работе [27] представлены несколько вычислительных моделей, которые могут быть полезны для уточнения механизмов образования монолигнолов. Авторы продемонстрировали возможности предложенных ими математических моделей для анализа результатов применительно к конкретным объектам, в том числе лигнинов тополя *Populus trichocarpa*, люцерны *Medicago truncatula*, подорожника *Panicum virgatum* и травы *Brachypodium distachyon*. В работе [28] процесс полимеризации монолигнолов представлен как последовательность ферментативных и химических реакций, протекающих в неравновесной открытой системе. Модель роста макромолекулы лигнина включала стадии образования феноксильных радикалов разного номера поколения и последовательных актов рекомбинации этих радикалов. Математическая модель процесса представляла собой систему из 14 дифференциальных уравнений. Результаты численных экспериментов (метод Рунге-Кутты-Фельберга) в рамках предложенной концепции позволили дать теоретическое обоснование некоторым закономерностям процесса лигнификации и изменчивости структуры лигнина.

## 2. Молекулярная структура лигнинов

### 2.1. Структурные единицы

Лигнины растений различного таксономического происхождения заметно отличаются по молекулярной структуре, и их подразделяют на три основных класса: лигнины хвойной древесины, лигнины лиственной древесины и лигнины травянистых растений [9]. Следует отметить, что древесные лигнины изучены достаточно основательно, что было связано с потребностями целлюлозно-бумажной промышленности. Исследования лигнинов травянистых растений интенсивно развиваются в последние годы, что обусловлено высоким биомедицинским потенциалом этих биополимеров, отличающихся более сложной и поливариантной структурой, чем лигнины древесных растений [29, 30].

Травянистые лигнины относятся к GSH-типу, т.е. в процессе биосинтеза этих биополимеров участвуют все основные мономерные предшественники лигнина. В таблице 1 представлены некоторые результаты, которые были опубликованы в последние годы по мономерному составу лигнинов, выделенных из растений различного ботанического происхождения.

Как показывает анализ этих данных, наиболее предсказуемым является композиционный состав хвойных лигнинов, которые построены из гваяцильных фенилпропановых единиц (ФПЕ) с небольшой примесью Н-единиц. Хотя встречаются и лигнины, полностью состоящие из G-единиц, в частности, это относится к лигнинам *Pseudotsuga menziesii* [31] и пихте [39]. Для лигнинов покрытосеменных растений предсказать композиционный состав макромолекул весьма сложно. Обобщающая информация о приближенном содержании различных мономерных единиц в лигнинах хвойных, лиственных и травянистых растений представлена в таблице 2.

Вплоть до настоящего времени происходит пополнение знаний о природных лигнинах, в частности, открываются все новые и новые структурные элементы макромолекул. Как показали исследования, кроме трех вышеуказанных канонических монолигнолов в процессе лигнификации растений могут участвовать и другие фенольные соединения [9, 42], которые в настоящее время рассматриваются в качестве потенциально возможных мономерных единиц. К ним можно отнести: кофейный спирт, 5-гидрокси-кофейный спирт, гидроксibenзальдегид и некоторые другие ароматические соединения (рис. 3).

Конъюгаты сложного эфира типичных монолигнолов с феруловой кислотой и гидроксibenзойной кислотой также могут вести себя как мономерные единицы и участвовать в процессах сборки макромолекул лигнинов [43]. Большой интерес представляют работы [44–46], в которых сообщается о наличии так называемого катехил-лигнина (С-лигнина), состоящего из единиц кофейного спирта. Главной особенностью этого лигнина является то, что данный полимер, в отличие от классических лигнинов, построен из структурных единиц только одного типа, т.е. является гомополимером. В отличие от обычного GS-лигнина, С-лигнин представляет собой, по мнению авторов, гомогенный линейный биополимер, состоящий из простых субъединиц кофейного спирта с бензодиоксаном в качестве доминирующих связей [45, 47], причем он проявляет повышенную устойчивость к жестким (кислотным) и мягким (ферментативным) обработкам. При совместном присутствии GS- и С-лигнина, что встречается, например, в оболочках семян орхидных, кактусовых,

молочайных и клеомовых растений, лигнины можно выделить отдельно, поскольку С-лигнин обладает более высокой кислотостойкостью. Однородность С-лигнина позволяет деполимеризировать его в 1,2-дигидроксибензол, пригодный для последующей переработки, с теоретическим максимальным выходом почти в 100%. Линейная топология и однородность макромолекул С-лигнина делают его, по мнению авторов [45], архетипом «идеального лигнина» – товарного продукта с высокой стоимостью.

Таблица 1. Распределение основных структурных единиц в лигнинах, выделенных из растений различного ботанического происхождения

Ботанический вид и растительная ткань	H	G	S	Литературный источник
<i>Triticum</i> (солома)	3	61	36	[29]
<i>Arabidopsis thaliana</i> (ксилема)	1.4	73.6	25	[31]
<i>Oryza sativa</i> L. (солома)	5	71	24	[32]
<i>Sesamum</i> (стебли)	5	71	24	[33]
<i>Rubus idaeus</i> L. (стебли)	0	45.7	54.3	[34]
<i>D. sinicus</i> (стебли)	9	35	56	[35]
<i>Helianthus tuberosus</i> (стебли)	2.6	44.3	53.1	[36]
<i>Ledum</i> (стебли)	0.2	33.5	66.3	[36]
<i>Lavatera</i> (стебли)	0.2	31.7	68.1	[36]
<i>Secale sp</i> (Солома)	4.3	46.9	48.7	[36]
<i>Junglas regia</i> (древесина)	0.8	29.9	69.3	[36]
<i>Chaenomeles sinensis</i> (древесина)	7.6	23	69	[37]
<i>Quercus suber</i> L. (древесина)	5	72	23	[38]
<i>Pinus radiata</i> (древесина)	0.5	99.5	0	[31]
<i>Picea abies</i> (древесина)	0.8	99.2	0	[31]
<i>Pseudostuga menziesii</i> (древесина)	0	100	0	[31]

Таблица 2. Распределение структурных единиц различных типов для растений различного биологического происхождения [40, 41], %

Структурные единицы	Хвойные породы	Лиственные породы	Травянистые растения
S	0–1	50–75	25–50
G	90–95	25–50	25–50
H	0.5–3.4	Следы	10–25

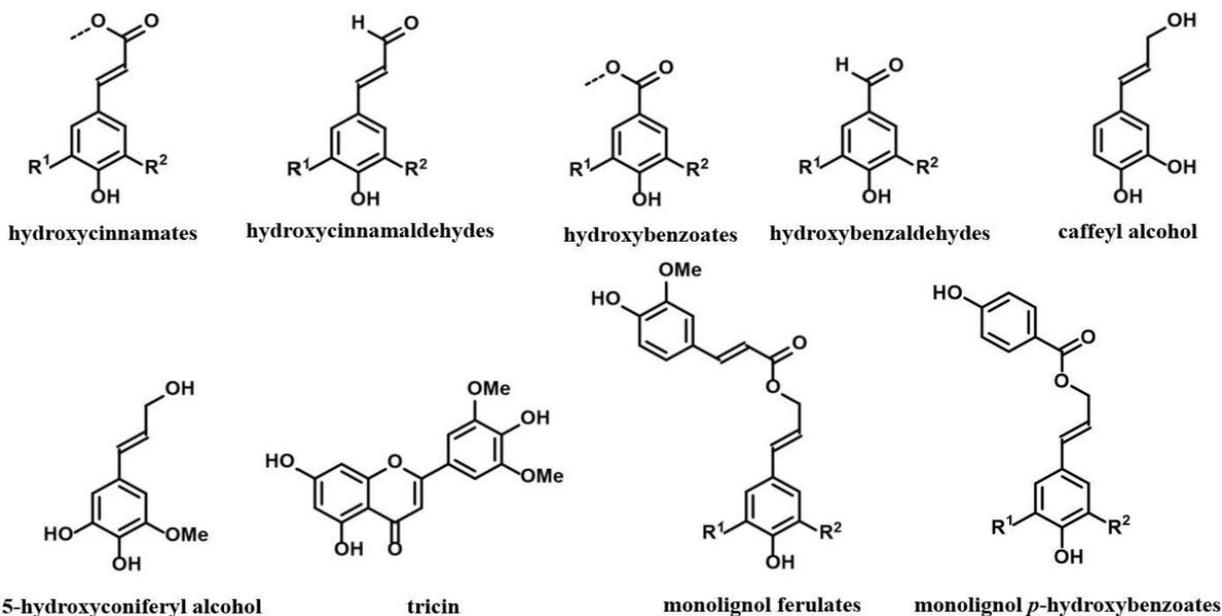


Рис. 3. Нетрадиционные структурные элементы макромолекул лигнина [43]

В течение последних нескольких лет также было установлено, что некоторые фенольные соединения, полученные за пределами канонического пути биосинтеза монолигнола, ведут себя как истинные мономеры лигнина. Они участвуют в различных реакциях соединения и перекрестного соединения с классическими монолигнолами и интегрируются с типичными лигнинами [48]. К числу таких соединений следует отнести трицин (3',5'-диметоксифлавонон) (рис. 3), который был обнаружен включенным в структуру лигнина рисовой соломы, сорго и некоторых других растений [49–51].

Как показывает анализ современных данных [52, 53], трицин достаточно широко распространен в лигнинах однодольных растений, и особенно в семействе злаковых (Poaceae). Различные количества трицина обнаружены в стеблях, корнях и ветвях ванили *Vanilla planifolia* [26, 49]. Информация о наличии трицинсодержащего лигнина в некоторых растениях имеет немаловажное значение: во-первых, показывает, что трицин может выступать в качестве мономерной единицы, во-вторых, указывает на высокую потенциальную ценность лигнина как сырьевого источника для создания новых препаратов, например, нутрицевтиков, обладающих различными биологически активными свойствами.

Еще одна новая структура – пикетаннол [54, 55] была обнаружена в тканях эндокарпия плодов пальмы. Результаты этих исследований показали, что пикетаннол и другие гидроксистиленовые, в частности, ресвератрол и изорганопонтигенин, входят в состав макромолекулы лигнина за счет перекрестного соединения с типичными монолигнолами. Становится очевидным, что продолжение исследований лигнинов различного ботанического происхождения приведет к открытию новых типов и разновидностей этого биополимера. Этот прогноз подтверждается появлением статьи [56], в которой показано, что лигнин папируса (*Cyperus papyrus* L.) обладает уникальной структурой. По мнению авторов, это единственный известный в настоящее время лигнин, объединяющий столь большее число соединений из различных классов флавоноидов, в том числе нарингенин, трицин и дигидротрицин. Не исключено, что эта информация откроет новые возможности использования лигнинов в качестве биомедицинских препаратов с особыми свойствами и повышенной ценностью.

Для теоретического обоснования возможности существования нетипичных мономерных предшественников были применены вычислительные подходы [57], использующие теорию функционала плотности для расчета термодинамики реакций образования и диссоциации связей, а также реароматизации структур типа трицин, кофейный спирт, 5-гидроксикониферилловый спирт и пикетаннол. Была показана теоретическая возможность включения вышеуказанных структур в состав макромолекулы лигнинов. Таким образом, вычислительные методы помогают раскрыть важные молекулярные основы биосинтеза с участием широкого круга фенольных соединений. Открытие «нетрадиционных» фенольных предшественников, возникающих в результате других биосинтетических путей, отличных от канонического пути биосинтеза монолигнола, расширяет традиционное определение лигнина и показывает, что любое фенольное соединение, которое доставляется к клеточной стенке, может быть окислено и включено в лигниновый полимер во время лигнификации, при условии его химической совместимости [58].

## 2.2. Межмономерные связи

Замечательной особенностью лигнинов как полимеров является многообразие химических связей между структурными единицами. Других биополимеров с подобной спецификой в природе не существует. Преобладающим типом межмономерных связей в лигниновом полимере является связь  $\beta$ -O-4, формирующая структуры алкил-арилловых эфиров. Кроме этого, было установлено присутствие таких связей (и соответствующих структур), как  $\beta$ -5 (фенилкумараны),  $\beta$ - $\beta$  (резинолы), 5-5 (добензодиоксины), 5-O-4 (бифениловые эфиры),  $\beta$ -1 (спиродиеноны) (рис. 4).

Состав и количественное содержание этих структур может существенно различаться в зависимости от вида, условий произрастания и стадии зрелости растений, а также типа растительных клеток [60, 61]. Например, при изучении структуры лигнина из различных тканей растения *Vanilla tissues* (воздушные корни, узлы, междоузлия и семена) с помощью современных методов ядерного магнитного резонанса было показано [49], что лигнин из узлов и междоузлий относился к традиционному лигнину сирингилгваяцильного типа с количеством  $\beta$ -O-4'-связей 65 и 73% соответственно. Лигнин воздушных корней этого растения содержал 96%  $\beta$ -алкиларилловых эфиров. Некоторые из опубликованных в последнее время данных по распределению межмономерных связей в лигнинах различного таксономического происхождения представлены в таблице 3.

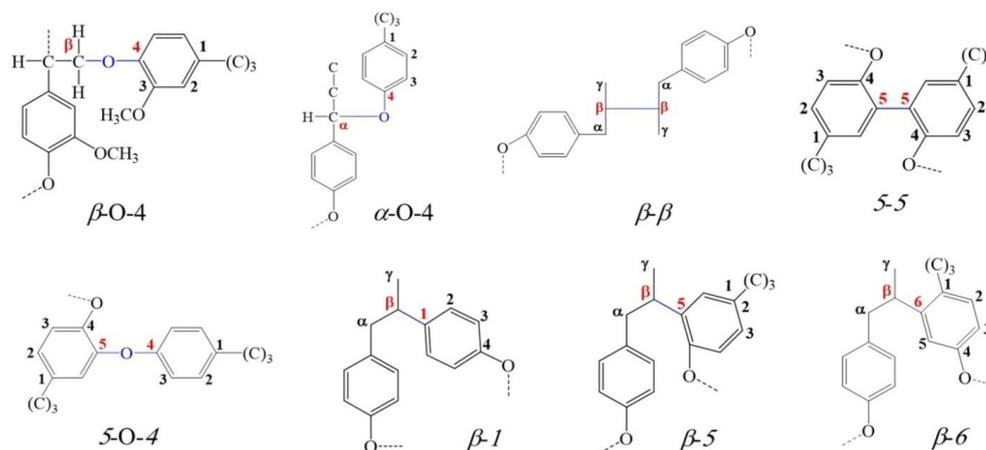


Рис. 4. Типичные межмономерные связи в лигнине [59]

Таблица 3. Распределению основных типов межмономерных связей в лигнинах различного ботанического происхождения (на 100 ФПЕ)

Ботанический вид и растительная ткань	$\beta$ -O-4	$\beta$ -5	$\beta$ - $\beta$	$\beta$ -1	Литературный источник
<i>Rubus idaeus</i> L (стебли)	54.8	3.9	11.3	0.92	[34]
<i>Triticum</i> (солома)	39.8	7.8	0.27	–	[29]
<i>Oryza sativa</i> L. (солома)	78	12	4	1	[32]
<i>D. sinicus</i> (стебли)	79.5	5.6	7.2	4	[35]
<i>Chaenomeles sinensis</i> (древесина)	74.1	6.1	19.8	–	[37]
<i>Spruce</i> (древесина)	38	10	2	1	[62]
<i>Populus</i> $\times$ <i>euramericana</i> cv. (древесина)	51.2	8.26	7.85	4.0	[63]

Обобщенная информация о распределении различных типов межмономерных связей и дилигнолов в лигнинах различного биологического происхождения представлена в таблице 4. Следует отметить, что имеющиеся на данный момент знания не позволяют сделать сколько-нибудь реалистичные предсказания химической структуры ранее не изученных лигнинов. Возможно, более или менее близкими к реальной картине могут быть прогнозы для лигнинов хвойных пород.

Нельзя не отметить влияние экзогенных факторов [67] на структурную организацию лигнинов, в том числе на закономерности распределения типов межмономерных связей и количество соответствующих структурных звеньев в их макромолекулах. При достаточно высоких уровнях негативного экзогенного воздействия на растения физиологические процессы могут приводить к нарушению привычной схемы биосинтеза лигнина и определенным изменениям химической структуры макромолекул лигнина [4, 14, 68]. В связи с этим лигнин, синтезированный в растении в ответ на негативные воздействия, называется стресс-лигнином, или защитным лигнином (*defense lignin*), в отличие от типичного лигнина (*developmental lignin*) [69]. Недавние результаты исследований «озонового» стресса показали [70], что структура лигнина в значительной степени зависит как от интенсивности и типа стресса, так и от вида растения. Получены новые данные [60, 71, 72] о том, что некоторые абиотические стрессы, такие как ультрафиолетовое излучение, низкие температуры и гравитационный стресс, изменяют не только степень лигнификации растительных тканей, но и структуру лигнина древесных растений. Согласно [73], дефицит воды во время засухи вызывает осмотический стресс. Имитация засухи в экспериментах с *Eucalyptus urograndis* привела к структурно-химическим изменениям лигнина. В частности, было показано, что макромолекулы стресс-лигнина отличались от типичных лигнинов более высоким содержанием монолигнолов S-типа и пониженным количеством G-структур. В других исследованиях было показано [60, 74], что лигнины стресса отличались от обычного лигнина повышенным содержанием монолигнолов H-типа и межмономерных связей типа C-C. Сделан вывод, что в этом случае высокие концентрации монолигнолов H-типа способствуют образованию более конденсированного лигнина с повышенным количеством  $\beta$ -5 и  $\beta$ - $\beta$  межмономерных связей, нежели в *developmental lignin*. Безусловно, изменение химической структуры одного из основных растительных компонентов не может не влиять на утилитарные практически полезные свойства растений, в том числе биомедицинские, что определяет актуальность исследований химической структуры не только типичных, но и стресс-лигнинов.

Таблица 4. Распределению межмономерных связей различных типов в лигнинах, выделенных из травянистых растений, хвойных и лиственных древостоев [64–66], %

Тип связи	Димерная структура	Травянистые растения	Твердолиственные породы	Мягколиственные породы
$\beta$ -O-4	$\beta$ -алкил-арил эфирные структуры	69–94	50–65	45–50
$\alpha$ -O-4	$\alpha$ -алкил-арил эфирные структуры	11–14	1–8	5–8
$\beta$ -5	Фенилкумараны	5–11	3–11	9–12
5-5	Бифенилы и дибензодиоксоцины	–	1–5	5–25
5-O-4	Бифениловые эфиры	–	6–7	3.5–8
$\beta$ -1	Спиродиеноны	0–2	1–7	1–10
$\beta$ - $\beta$	Резинолы	1–15	3–12	2–6

### 2.3. Функциональные группы

Лигнин, в отличие от растительных полисахаридов, – полифункциональный полимер. И это очень важное преимущество лигнинов перед другими биополимерами с точки зрения биомедицинского потенциала препаратов на их основе. Он содержит практически все известные кислородсодержащие функциональные группы: метоксильные, фенольные, карбонильные, альдегидные, а также алифатические гидроксилы и карбоксилы. Для функциональных групп лигнина выполняются все закономерности химических реакций, известных в органической химии. Безусловно, это обстоятельство необходимо использовать для поиска новых путей применения лигнина, в том числе в биомедицине [75].

Характерной особенностью лигнинов всегда считалось весьма высокое содержание ОСН<sub>3</sub>-групп, причем их количество служило критерием чистоты и «нативности» выделенных препаратов. Эти группы находятся в ароматическом кольце в положениях 3 для гваяцильных ФПЕ и в положении 3 и 5 – для сиригильных структурных единиц. Однако как было указано выше, некоторые растения могут синтезировать С-лигнины, в которых метоксильные группы отсутствуют. Таким образом, пошатнулась еще одна аксиома, согласно которой лигнин – это всегда метоксилированный полимер. В таблице 5 представлены данные о содержании метоксильных групп в различных образцах лигнинов. Как показывает анализ литературы, массовая доля метоксильных групп в гваяцильных лигнинах не превышает 17%, а гваяцилсиригильных достигает 22%. В недревесных растениях содержание метоксильных групп варьируется шире, чем в древесных растениях [75]. Однако необходимо отметить, что их количество зависит не только от происхождения лигнина, но и от локализации в различных элементах и частях растения. Не исключено, что степень метоксилированности имеет значение с биомедицинской точки зрения, поскольку лигнины с высоким содержанием ОСН<sub>3</sub>-групп обладают в ряде случаев более высокой антимикробной активностью, что объясняется авторами [76] наличием определенных антирадикальных свойств метоксильных групп.

Важными функциональными группами являются гидроксильные и карбоксильные группы, поскольку они определяют гидрофильность – гидрофобность макромолекул и существенно влияют на поведение лигнина при гидролитических процессах, например, в условиях желудочно-кишечного тракта. Высокое содержание Ar-OH и низкое содержание Alk-OH обуславливают устойчивость лигнина к гидролизу [77]. Карбоксильные группы (-COOH) влияют на физико-химические свойства лигнина за счет электростатического заряда и склонности к образованию водородных связей. Важную роль играют Ar-OH и COOH-группы в реакциях ферментативного гидролиза, однако закономерности этих процессов очень сложные, что обусловлено спецификой лигнинов различного ботанического происхождения. Содержание основных функциональных групп в лигнинах лиственных и хвойных пород приведено в таблице 5.

Все природные лигнины содержат фенольные OH-группы. Количество этих групп существенно зависит от происхождения лигнина, а также, если речь идет об изолированных препаратах, от метода выделения его из растительной ткани. Фенольные группы играют важнейшую роль во многих биохимических процессах [78, 79] благодаря высокой реакционной способности. Согласно результатам, полученным в работе [8], некоторые виды лигнинов могут подавлять ряд окислительных процессов в организме млекопитающих, выступая в роли природных антиоксидантов. Не исключено, что значительная часть антиоксидантных эффектов лигнинов связаны с действием фенольных структур на токсичные свободные радикалы [65].

Таким образом, анализ литературных данных, опубликованных в последнее время, существенно расширяет и уточняет наши представления о химической структуре лигнинов. Прогресс в области химии лиг-

нина связан во многом с использованием новых современных методов исследования, включая методы методов ЯМР- $^{13}\text{C}$ , ЭПР-спектроскопии, FTIR и пиролизической хромото-масс спектрометрии, а также с расширением круга растительных объектов и, в определенной степени, с отказом от некоторых устаревших догм и положений.

Вместе с тем принципиального перелома пока не произошло, и большинство исследователей придерживается достаточно привычных представлений о химической структуре макромолекул лигнина, что демонстрирует недавно опубликованная его структурная схема (рис. 5), базирующаяся на устоявшихся взглядах на строение этого биополимера. В связи с этим становится очевидным, что исследования структурной организации, в том числе особенностей молекулярной структуры лигнинов, необходимо продолжать, так как они обладают замечательными биологически активными свойствами, что обеспечивает реальную возможность использования их в фармацевтической биотехнологии и биомедицине.

### 3. Биомедицинские свойства лигнинов

В последние годы лигнин привлекает все большее внимание исследователей, интересующихся перспективами его использования в различных областях биомедицины и фармацевтики, начиная от энтерального питания и лечения ожирения и заканчивая тканевой инженерией и косметикой. Анализ литературы свидетельствует о существенном повышении количества публикаций, посвященных использованию препаратов на основе лигнина в биомедицинских направлениях. Вместе с тем следует отметить достаточно ограниченное число статей обзорного характера по данной тематике, хотя спрос на обобщение результатов исследований по биомедицинскому использованию лигнинов постоянно растет. В последующих разделах нашей статьи мы акцентируем внимание на работах, показывающих наличие различных фармакологических эффектов, включая геропротекторные свойства, антиоксидантную активность и противолучевые свойства препаратов на основе природных и технических лигнинов.

Таблица 5. Количественное содержание функциональных групп, ед/100ФПЕ [75]

Функциональные группы	Лиственные породы	Хвойные породы
Метоксильные группы	130–146	90–96
Фенольные группы	9–20	20–28
Бензильные группы	–	16
Алифатические гидроксилы	–	120
Карбонильные группы	3–7	20
Карбоксильные группы	11–13	–

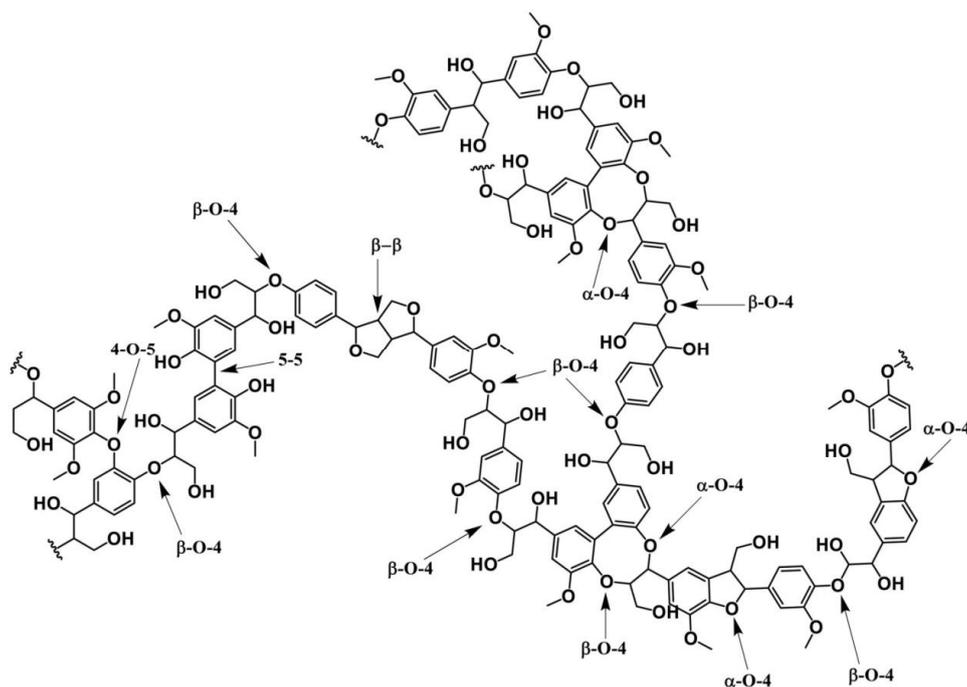


Рис. 5. Структурная схема типичного лигнина [5]

### 3.1. Фармакологические эффекты

Анализ современного состояния исследований лигнина и его производных показал возрастающий интерес к этому научному направлению, обусловленный их многосторонним воздействием на организм, а также отсутствием или незначительным проявлением побочных эффектов. К настоящему времени установлено, что фенольные и полифенольные соединения оказывают благоприятное действие на здоровье человека, включая защиту от окислительного стресса, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, астмы, нейродегенеративных заболеваний и старения [80–82]. В одной из исследовательских работ [83] сообщается об уменьшении окислительного и воспалительного повреждения почек у крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином – препаратом, полученным из лигнина. Лигнофенольные соединения улучшают метаболизм липидов, что можно использовать для лечения ожирения [81]. В работе [84] в качестве средств против эмфиземы были протестированы *in vitro* сульфатированные низкомолекулярные лигнины и выявлено их противовоспалительное действие. Производные лигнина обладают антикоагулянтной и антитромбоцитарной активностью [85]. К особенно интересным эффектам лигнина можно отнести увеличение плотности некоторых кишечных иммунокомпетентных клеток без влияния на клетки периферической крови [86], а также улучшение параметров сердечно-сосудистой системы, включая функцию эндотелия, жесткость артерий, кровяное давление, уровень холестерина и гликемический контроль [87]. Лигнины могут участвовать в ускорении выведения из организма холестерина и других жирорастворимых веществ, что может служить физиологическим механизмом снижения уровня холестерина в крови вегетарианцев и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы [88].

Имеется ряд исследований, посвященных противоопухолевому действию производных лигнина. Показано, что полифенольные соединения ингибируют развитие химически индуцированных опухолей легких, пищевода, кишечника, печени и кожи у лабораторных животных [89–91]. Антиканцерогенная активность полифенолов проявляется в подавлении пролиферации раковых клеток, роста опухолей, метастазирования, воспаления и индуцирования апоптоза [92–95].

Лигнины рассматриваются также в качестве потенциальных средств для доставки лекарств [81, 82, 92, 96, 97] и генов [98], а также применяются в тканевой инженерии [99] в качестве инструмента, используемого для восстановления, замены и улучшения функции конкретной ткани или органа [82, 95, 99, 100] и при заживлении ран [101].

Во многих исследованиях показано наличие антимикробных свойств лигнинов [82, 95, 97, 102–108]. Кроме того, лигносульфоновая кислота (ЛСК) и лигноуглеводные комплексы также изучались на предмет их противовирусной способности [109, 110]. В частности, ЛСК проявляет активность против ВИЧ и обладает потенциалом для микробицидного применения [111]. Противовирусная активность установлена для лигнин-углеводно-белковых комплексов из экстракта семян *Pimpinella anisum* [112].

Из-за своих противомикробных [102], а также противогрибковых [95] свойств лигнин можно считать потенциальным источником биопестицидов. Так, комплекс, состоящий из наночастиц лигнина и полимолочной кислоты, способен ингибировать рост бактерий [113]. Полифенольные соединения лигнина вызывают повреждение клеточных мембран и лизис, т.е. деструкцию и растворение бактерий с последующим высвобождением клеточного содержимого [114]. Как показывают исследования [115], лигнины могут применяться для стабилизации пищевых продуктов и кормов благодаря их противогрибковым, противопаразитарным и антиоксидантным свойствам. Гидролизный лигнин используется уже в течение длительного времени в качестве энтеросорбента [95, 108, 116–118]. Лигнины пищевых волокон обладают высоким сродством к половым стероидным гормонам, что обеспечивает их способность прерывать гепато-энтеральную циркуляцию гормонов и ускорять выведение гормонов из организма. В работе [119] показана высокая сорбционная способность лигнинов (в отличие от гemicеллюлоз и целлюлозы) в отношении стероидных гормонов – прогестерона и эстрадиола. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* достигнута 90%-ная сорбция прогестерона на лигнине. Выдвинута гипотеза о ключевой роли природных лигнинов в поддержании баланса половых гормонов в организме млекопитающих. Выполнены исследования, посвященные адсорбции половых стероидных гормонов на образцах лигнинов и лигнин-пектиновых глобул [88, 119]. Полученные авторами данные указывают на возможность формирования стабильных надмолекулярных комплексов из цитрусового пектина и природных лигнинов для получения фармакологических препаратов направленного транспорта лекарственных веществ.

### 3.2. Антиоксидантная активность лигнинов

Характерной особенностью макромолекул лигнинов является наличие фенольных групп нескольких типов с различной величиной  $pK$ , а также фенокислых радикалов, что придает лигнинам структурное сходство с низкомолекулярными антиоксидантами растительного происхождения [78, 120]. В литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что лигнин является эффективным поглотителем свободных радикалов, который может восстанавливать кислородные радикалы, а также замедлять и ингибировать реакции окисления [59, 81, 82, 95, 102, 106, 121–123]. В желудочно-кишечном тракте млекопитающих происходит частичное расщепление лигнинов с образованием низкомолекулярных соединений бифенольной природы – лигнана (энтеродиол и энтеролактон), обнаруженные в значительных количествах в крови, молоке и моче вегетарианцев и травоядных животных, обладают антиоксидантными свойствами. Считается, что большинство антиоксидантных эффектов лигнинов связаны с действием их фенольных структур на свободные радикалы. Следовательно, восстанавливающая способность соединения может служить важным индикатором потенциальной антиоксидантной активности [124]. Опубликованы данные [125], указывающие на то, что у лигнина, превращенного в наночастицу, увеличивается антиоксидантная активность, что обусловлено большим количеством фенольных групп на поверхности наночастицы.

Природные антиоксиданты, как правило, регулируют степень влияния неферментативного свободно-радикального окисления на большинство биохимических процессов организма, создавая тем самым оптимальные условия для метаболизма и обеспечения нормального функционирования клеток и тканей организма [126]. Авторы статьи [127] одними из первых обратили внимание на антиоксидантные свойства лигнинов и предложили способ получения водорастворимых лигнинов, с использованием которого из соломы злаков были получены препараты, практически не уступающие по антиоксидантной активности широко применяемым в медицинской практике синтетическим антиоксидантам. В ряде работ сделан вывод о существенном вкладе лигнинов в общую антиоксидантную активность растительной пищи [126, 128]. Также отмечается, что способность лигнина поглощать кислородные радикалы является дополнительным преимуществом при доставке лекарств в процессе лечения ряда заболеваний, которые генерируют активные формы кислорода [129]. В экспериментах *in vivo* этими авторами отмечено действие олипифата на свободнорадикальный процесс. Особенно наглядное антиоксидантное и антирадикальное действие олипифата наблюдалось в экспериментах на крысах с привитой карциносаркомой Уокера. Повышенная продукция свободных радикалов и пониженный уровень антиоксидантной защиты, характерные для крыс-опухоленосителей, существенно нормализовались при приеме олипифата: уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в крови и ткани опухоли снизился, а общая антиоксидантная и антирадикальная активность изученных тканей существенно возросла.

### 3.3. Противолучевые свойства лигнинов

Неизменным спутником современного мира является ионизирующее излучение. При действии на живой организм ионизирующая радиация может индуцировать в нем цепочку обратимых и необратимых эффектов, в частности, вызывать радиолиз воды и образование активных форм кислорода [130], которые приводят к нарушению деятельности различных органов и систем организма млекопитающих. Разработке единой концепции радиационной защиты человека и окружающей среды уделяется большое внимание со стороны различных международных организаций (МАГАТЭ, НКДАР, ООН, МКРЗ, ЕС, ВОЗ и др.), решающих не только экологические, но и правовые, этические и социальные вопросы, связанные с проблемами радиационной безопасности. В настоящее время активно ведется скрининг веществ, смягчающих или нейтрализующих действие радиации. Сложность поиска таких веществ состоит в том, что препараты, рекомендуемые в качестве радиопротекторов, должны одновременно удовлетворять ряду требований: высокая эффективность, отсутствие токсичности, удобный способ введения, низкие производственные затраты, стабильность при хранении, длительная продолжительность защитного действия и способность смягчать воздействие различных типов ионизирующего излучения [131]. В ряде стран (Индия, Китай и др.) появились исследования, в которых антиоксиданты растительного происхождения рассматривают в качестве противолучевых средств, обладающих хорошей переносимостью при весьма высокой эффективности, доступности и возможности наработки в больших количествах [132]. Многообещающими соединениями с такими свойствами являются препараты на основе лигнинов. В последнее время появились экспериментальные работы, в которых

лигнин и его производные предлагается применять в качестве радиозащитных агентов [133]. Так, на грызунах, подвергнутых гамма-облучению, оригинальная водорастворимая лигнинная композиция с молибдатом аммония продемонстрировала радиозащитный потенциал, опосредованный через гематопозитические и кишечные стволовые клетки-предшественники [134, 135]. Радиозащитный эффект этого соединения связывают с антиоксидантной активностью его полифенольного ядра. Соответственно, один из наиболее вероятных механизмов радиозащитного действия различных производных лигнина [78, 120] заключается в способности этих соединений нейтрализовать свободные радикалы [136] и подавлять окисление липидов, индуцированное гамма-излучением [137]. Другой механизм действия растительных комплексов полифенольного происхождения заключается в устранении негативного воздействия ионизирующего излучения и химических токсикантов путем ускорения репарации ДНК или индукции апоптоза в клетках с «критическими» генетическими изменениями. Эти эффекты наблюдались у широкой группы полифенольных соединений, в том числе и лигнина [138]. Было показано, что натуральные вещества эффективно смягчают повреждения ДНК, вызванное различными генотоксическими агентами. Возможность защиты от разрывов цепей была продемонстрирована на животных в тесте «ДНК-комет» для различных полифенольных соединений растительного происхождения [139]. Кроме того, в ряде исследований изучено адсорбционное действие производных лигнина на ДНК-повреждающие агенты [140].

Помимо негативного воздействия больших доз радиации на организм человека и животных следует отметить, что лучевая терапия используется при лечении злокачественных и доброкачественных опухолей. В настоящее время остро стоит проблема поиска новых способов уменьшения побочных эффектов противоопухолевого лечения. Ведутся исследования по возможности использования малотоксичных веществ биологического происхождения в качестве потенциальных средств для применения в онкологии. Полифенольные соединения растительного происхождения проходят оценку как в экспериментах, так и в клинических исследованиях. К наиболее изученным с точки зрения химиопрофилактического и химиотерапевтического потенциала следует отнести сапонины, каротиноиды, куркумин, кверцетин, ресвератрол [141–144], тогда как лигнины являются пока наименее исследованной группой полифенольных соединений [133]. В литературе появляются единичные исследования, в которых производные лигнина предлагаются в качестве средств сопроводительной терапии онкологических пациентов для ускорения естественных процессов восстановления повреждений. Установлено, что лигнин содержит целый ряд хромофорных структур [145], способствующих поглощению ультрафиолетового излучения [81, 82, 95, 102, 103, 108, 122, 146].

#### 3.4. Геропротекторные свойства лигнинов

Радиопротекторные и геропротекторные свойства соединений нередко сочетаются, что может быть обусловлено общими механизмами действия: антиоксидантной активностью, повышением устойчивости к клеточному стрессу, ускорением репарации ДНК, предотвращением хронических воспалительных заболеваний и канцерогенеза [147]. Авторы указывают, что с одной стороны, на фоне остановки клеточного цикла и блокады апоптоза увеличивается время для репарации ДНК, а с другой стороны, активация апоптоза измененных клеток рассматривается как один из механизмов замедления процессов старения и предотвращения отдаленных эффектов воздействия ионизирующих излучений. Выделено две основные группы радиозащитных препаратов: 1) обладающие антиапоптозным свойством и способствующие повышению выживаемости в ранние сроки после облучения в высокой дозе; 2) способствующие элиминированию поврежденных клеток (сенолитики) и наиболее эффективные при длительном низкодозовом воздействии радиации или фракционированном облучении. Геропротекторная активность описана для препаратов второй группы, к которым относятся мелатонин, метформин, рапамицин и природные полифенольные соединения. На примере лигнинов, выделенных из лекарственных растений *Rhodiola rosea* L и *Serratula coronata* L, показано, что они обладают ярко выраженными геропротекторными свойствами, обуславливающими увеличение продолжительности жизни самцов *Drosophila melanogaster* [148, 149]. В работах [88, 150] геропротекторные свойства лигнинов выявлены в экспериментах с использованием мелких млекопитающих.

Итак, как показал анализ литературных данных, опубликованных в последнее время, наличие фармакологических эффектов препаратов на основе лигнина можно считать установленным фактом. Обобщенная информация о биологической эффективности лигнинов представлена в таблице 6.

Таблица 6. Биологическая эффективность лигнина

Биологическое действие	Литературный источник
Защита от окислительного стресса сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, астмы, нейродегенеративных заболеваний и старения, снижение холестерина	[80–82]
Лечение ожирения	[81]
Антикоагулянтная и антитромбоцитарная активность	[85]
Антиканцерогенная активность	[89–95]
Потенциальные наносистемы для доставки лекарств и генов	[81, 82, 97, 100]
Тканевая инженерия	[82, 95, 99, 100, 101]
Антимикробное действие	[8, 82, 95, 97, 98, 102, 103, 105–107]
Противовирусная способность	[109–112]
Противогрибковые и противомикробные свойства – биопестициды; стабилизация пищевых продуктов и кормов	[95, 102, 113]
Высокая сорбционная способность	[95, 108, 110, 116, 117]
Антиоксидантная активность	[8, 81, 95, 102, 106, 121–123]
Противолучевые свойства	[133–137]
Ускорения репарации ДНК или индукции апоптоза	[138, 140]
Поглощение ультрафиолетового излучения	[8, 81, 82, 95, 102, 103, 108, 122, 146]
Геропротекторные свойства	[88, 147–149]

### Заключение

Таким образом, анализ научных данных, опубликованных за последние годы, существенно углубляет и уточняет наши знания о химической структуре лигнинов. Прогресс в области химии лигнина связан во многом с использованием новых современных методов исследования, включая методы 2D-ЯМР-13С, ЭПР-спектроскопии, масс-спектрометрии, пиролитической хромато-масс спектрометрии, а также с расширением круга растительных объектов и появлением новых идей о биосинтезе и структурной организации этого биополимера. Выявление «нетрадиционных» фенольных прекурсоров, возникающих в результате других биосинтетических путей, отличных от канонического пути биосинтеза всем известным монолигнолов, расширяет традиционное определение лигнина и показывает, что целый ряд новых фенольных соединений может быть включен в макромолекулу в процессе лигнификации растительного организма. Результаты последних исследований подтверждают мнение об уникальности лигнина как полимера, имеющего неповторимую как «отпечатки пальцев» химическую структуру в растениях различного биологического происхождения. Концепция о медико-биологической ценности лигнинов является основой для создания нового поколения чрезвычайно востребованных препаратов лечебно-профилактического назначения. Данный обзор обращает внимание на биомедицинский потенциал лигнинов с целью создания инновационных биологически активных препаратов с антиоксидантными, противолучевыми и геропротекторными свойствами, а также профилактических средств для снижения риска возникновения онкологических заболеваний. Однако следует отметить, что одной из проблем при получении лекарственных средств на основе лигнина является задача стандартизации, поскольку химический состав и структура макромолекул этого биополимера зависит от целого ряда факторов, включая, помимо таксономического происхождения, действие различных эндо- и экзогенных (стресс) факторов, а также способы его выделения. В связи с этим необходимо продолжение исследований лигнинов, входящих в состав различных растений, для выявления надежных взаимосвязей «ботаническое происхождение растений – структура макромолекул – биологические эффекты».

### Список литературы

- Zhang C., Liu Y., Liu X., Chen X., Chen R. Comprehensive Review of Recent Advances in Chiral A-Ring Flavonoid Containing Compounds: Structure, Bioactivities, and Synthesis // *Molecules*. 2023. Vol. 28 (1). P. 365.
- Карманов А.П., Кочева Л.С., Карманова Ю.А. Исследование лигнина мха *Polytrichum commune* // *Химия растительного сырья*. 2015. №4. С. 109–114.
- Xue J.Y., Hind K.R., Lemay M.A., Mcminigal A., Jourdain E., Chan C.X., Martone P.T. Transcriptome of the coralline alga *Calliarthron tuberculosum* (Corallinales, Rhodophyta) reveals convergent evolution of a partial lignin biosynthesis pathway // *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17 (7). Article e0266892. DOI: 10.1371/journal.pone.0266892.
- Han X., Zhao Y., Chen Y., Xu J., Jiang C. et al. Lignin biosynthesis and accumulation in response to abiotic stresses in woody plants // *Forestry Research*. 2022. Vol. 2. Article 9. DOI: 10.48130/FR-2022-0009.

5. Lu X., Gu X., Shi Y. A review on lignin antioxidants: Their sources, isolations, antioxidant activities and various applications // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. Vol. 210. Pp. 716–741. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.228.
6. Domínguez-Robles J., Cárcamo-Martínez Á., Stewart S.A., Donnelly R.F., Larrañeta E., Borrega M. Lignin for pharmaceutical and biomedical applications – Could this become a reality? // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2020. Vol. 18. Article 100320.
7. Liu Q., Luo L., Zheng L. Lignins: biosynthesis and biological functions in plants // *Int. J. Molec. Sci*. 2018. Vol. 19. P. 335. DOI: 10.3390/ijms19020335.
8. Sugiarto S., Leow Y., Tan C. L., Wang G., Kai D. How far is Lignin from being a biomedical material? // *Bioactive Materials*. 2022. Vol. 8. Pp. 71–94.
9. Ralph J., Lapierre C., Boerjan W. Lignin structure and its engineering // *Curr. Opin. Biotechnol*. 2019. Vol. 56. Pp. 240–249. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.02.019.
10. Rencoret J., Kim H., Evaristo A.B., Gutiérrez A., Ralph J., Del Río J.C. Variability in lignin composition and structure in cell walls of different parts of macaúba (*Acrocomia aculeata*) palm fruit // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2018. Vol. 66 (1). Pp. 138–153.
11. Reyt G., Ramakrishna P., Salas-González I., Fujita S., Love A., Tiemessen D., Lapierre C., Morree K., Calvo-Polanco M., Flis P., Geldner N., Boursiac Ya., Boerjan W., George M.W., Castrillo G., Salt D.E. Two chemically distinct root lignin barriers control solute and water balance // *Nat. Comm*. 2021. Vol. 12. Pp. 1–15. DOI: 10.1038/s41467-021-22550-0.
12. Mottiar Y., Smith R.A., Karlen S.D., Ralph J., Mansfield S.D. Evolution of p-coumaroylated lignin in eudicots provides new tools for cell wall engineering // *New Phytologist*. 2022. Vol. 237 (1). Pp. 251–264. DOI: 10.1111/nph.18518.
13. Mottiar Y., Vanholme R., Boerjan W., Ralph J., Mansfield S.D. Designer lignins: harnessing the plasticity of lignifications // *Current Opinion in Biotechnology*. 2016. Vol. 37. Pp. 190–200.
14. Österberg M., Sipponen M.H., Mattos B.D., Rojas O.J. Spherical lignin particles: a review on their sustainability and applications // *Green Chemistry*. 2020. Vol. 22 (9). Pp. 2712–2733.
15. De Meester B., Vanholme R., Mota T., Boerjan W. Lignin engineering in forest trees: from gene discovery to field trials // *Plant Communications*. 2022. Vol. 3 (6). Article 100465. DOI: 10.1016/j.xplc.2022.100465.
16. Dixon R.A., Barros J. Lignin biosynthesis: old roads revisited and new roads explored // *Open Biology*. 2019. Vol. 9 (12). Article 190215.
17. Gellerstedt G., Henriksson G., Belgacem M.N., Gandini A. *Monomers Polym. Compos. Renew. Resour*. Elsevier, Amsterdam, 2008. Pp. 201–224.
18. Ralph J., Brunow G., Harris P.J., Dixon R.A., Schatz P.F., Boerjan W. Lignification: are lignins biosynthesized via simple combinatorial chemistry or via proteinaceous control and template replication? // *Recent Advances in Polyphenol Research*. Wiley-Blackwell Publishing, 2008. Vol. 1. Pp. 36–66.
19. Zhao Q. Lignification: flexibility, biosynthesis and regulation // *Trends in plant science*. 2016. Vol. 21 (8). Pp. 713–721.
20. Mottiar Y., Vanholme R., Boerjan W., Ralph J., Mansfield S.D. Designer lignins: harnessing the plasticity of lignifications // *Current Opinion in Biotechnology*. 2016. Vol. 37. Pp. 190–200.
21. Kärkönen A., Koutaniemi S. Lignin biosynthesis studies in plant tissue cultures // *Journal of integrative plant biology*. 2010. Vol. 52 (2). Pp. 176–185.
22. Shao-Ying G., Mlynár J., Sarkanen S. Dehydrogenative polymerization of coniferyl alcohol on macromolecular lignin templates // *Phytochemistry*. 1997. Vol. 45 (5). Pp. 911–918. DOI: 10.1016/S0031-9422(97)00077-0.
23. Karmanov A.P., Matveev D.V., Monakov Yu.B. Polymerization dynamics of monomeric precursors of guaiacyl lignins // *Doklady Chemistry*. 2001. Vol. 380 (4–6). Pp. 280–283.
24. Li Q., Koda K., Yoshinaga A., Takabe K., Shimomura M., Hirai Y. et al. Dehydrogenative polymerization of coniferyl alcohol in artificial polysaccharides matrices: effects of xylan on the polymerization // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2015. Vol. 63 (18). Pp. 4613–4620.
25. Lyu Y., Suzuki S., Nagano H., Shigetomi K., Tamai Y., Tsutsumi Y., Uraki Y. Effects of hemicelluloses on dehydrogenative polymerization of monolignols with cationic cell wall-bound peroxidase // *Carbohydrate Polymers*. 2023. Vol. 301. Article 120305.
26. Chen F., Tobimatsu Y., Havkin-Frenkel D., Dixon R.A., Ralph J. A polymer of caffeyl alcohol in plant seeds // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. Vol. 109 (5). Pp. 1772–1777.
27. Faraji M., Fonseca L.L., Escamilla-Treviño L., Barros-Rios J., Engle N., Yang Z.K. et al. Mathematical models of lignin biosynthesis // *Biotechnology for biofuels*. 2018. Vol. 11 (1). Pp. 1–17.
28. Карманов А.П., Полещиков С.М. Моделирование биосинтеза лигнина как процесса ферментативной дегидрополимеризации монолигнолов // *Химия растительного сырья*. 2019. №1. С. 63–72.
29. Zhang L., Larsson A., Moldin A., Edlund U. Comparison of lignin distribution, structure, and morphology in wheat straw and wood // *Industrial Crops and Products*. 2022. Vol. 187. Article 115432.
30. Karmanov A.P., Kanarsky A.V., Kocheva L.S., Belyy V.A., Semenov E.I., Rachkova N.G., Bogdanovich N.I., Pokryshkin S.A. Chemical structure and polymer properties of wheat and cabbage lignins – Valuable biopolymers for biomedical applications // *Polymer*. 2021. Vol. 220. Article 123571. DOI: 10.1016/j.polymer.2021.123571.
31. Pesquet E., Wagner A., Grabber J.H. Cell culture systems: invaluable tools to investigate lignin formation and cell wall properties // *Current opinion in biotechnology*. 2019. Vol. 56. Pp. 215–222. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.02001.
32. Rosado M.J., Rencoret J., Marques G., Gutiérrez A., Del Río J.C. Structural Characteristics of the Guaiacyl-Rich Lignins From Rice (*Oryza sativa* L.) Husks and Straw // *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. Article 640475. DOI: 10.3389/fpls.2021.640475.

33. Qin Z., Yang Q.L., Cheng X.C., Liu H.M., Wang X.D. Structural features, chemical composition, antioxidant activities of organosolv lignins extracted from black and white sesame capsules and stalks // *Industrial Crops and Products*. 2021. Vol. 169. Article 113677. DOI: 10.1016/j.indorop.2021.113677.
34. Popova Y.A., Shestakov S.L., Belesov A.V., Pikovskoi I.I., Kozhevnikov A.Y. Comprehensive analysis of the chemical structure of lignin from raspberry stalks (*Rubus idaeus* L.) // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 164. Pp. 3814–3822. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.240.
35. Shi Z., Xu G., Deng J., Dong M., Murugadoss V., Liu C. et al. Structural characterization of lignin from *D. sinicus* by FTIR and NMR techniques // *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2019. Vol. 12 (3). Pp. 235–243. DOI: 10.1080/17518253.2019.1627428.
36. Karmanov A.P., Kanarsky A.V., Kocheva L.S., Semenov E.I., Belyy V.A. In vitro study of adsorption efficiency of natural lignins towards aflatoxin B2 // *Reactive and Functional Polymers*. 2021. Vol. 167. Article 105033. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105033.
37. Wang W.Y., Qin Z., Liu H.M., Wang X.D., Gao J.H., Qin G.Y. Structural changes in milled wood lignin (MWL) of Chinese quince (*Chaenomeles sinensis*) fruit subjected to subcritical water treatment // *Molecules*. 2021. Vol. 26 (2). P. 398. DOI: 10.3390/molecules26020398.
38. Branco D.G., Santiago C., Lourenco A., Cabrita L., Evtuguin D.V. Structural Features of Cork Dioxane Lignin from *Quercus suber* L. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021. Vol. 69 (30). Pp. 8555–8564. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01961.
39. Карманов А.П., Кочева Л.С., Беляев В.Ю., Бровко О.С., Оводов Ю.С. Лигнин ксилемы пихты *Abies sibirica*. Исследование структуры макромолекул методами молекулярной гидродинамики // *Известия ВУЗов. Лесной журнал*. 2013. №1. С. 137–145.
40. Wang J., Wang S. Preparation, modification and environmental application of biochar: A review // *Journal of Cleaner Production*. 2019. Vol. 227. Pp. 1002–1022.
41. Yuan J.M., Li H., Xiao L.P., Wang T.P., Ren W.F., Lu Q., Sun R.C. Valorization of lignin into phenolic compounds via fast pyrolysis: Impact of lignin structure // *Fuel*. 2022. Vol. 319. Article 123758.
42. Smith R.A., Lu F., Muro-Villanueva F., Cusumano J.C., Chapple C., Ralph J. Manipulation of lignin monomer composition combined with the introduction of monolignol conjugate biosynthesis leads to synergistic changes in lignin structure // *Plant and Cell Physiol*. 2022. Vol. 63. Pp. 744–754. DOI: 10.1093/pcp/pcac051.
43. Sun R.C. Lignin source and structural characterization // *ChemSusChem*. 2020. Vol. 13 (17). Pp. 4385–4393.
44. Barsberg S.T., Lee Y.I., Rasmussen H.N. Development of C-lignin with G/S-lignin and lipids in orchid seed coats—an unexpected diversity exposed by ATR-FT-IR spectroscopy // *Seed Science Research*. 2018. Vol. 28 (1). Pp. 41–51.
45. Wang S., Shen Q., Su S., Lin J., Song G. The temptation from homogeneous linear catechyl lignin // *Trends in Chemistry*. 2022. Vol. 4. N10. Pp. 948–961.
46. Song W., Du Q., Li X., Wang S., Song G. Sustainable Production of Bioactive Molecules from C-Lignin-Derived Propenylcatechol // *ChemSusChem*. 2022. Vol. 15 (14). Article e202200646.
47. Wang S., Su S., Xiao L.P., Wang B., Sun R.C., Song G. Catechyl lignin extracted from Castor seed coats using deep eutectic solvents: Characterization and depolymerization // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2020. Vol. 8 (18). Pp. 7031–7038.
48. del Río J.C., Rencoret J., Gutiérrez A., Elder T., Kim H., Ralph J. Lignin monomers from beyond the canonical monolignol biosynthetic pathway: another brick in the wall // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2022. Vol. 8 (13). Pp. 4997–5012.
49. Li M., Pu Y., Meng X., Chen F., Dixon R.A., Ragauskas A.J. Strikingly high amount of triclin-lignin observed from vanilla (*Vanilla planifolia*) aerial roots // *Green Chemistry*. 2022. Vol. 24 (1). Pp. 259–270.
50. José C., Rencoret J., Gutiérrez A., Kim H., Ralph J. Unconventional lignin monomers – Extension of the lignin paradigm // *Advances in Botanical Research*. 2022. Vol. 104. Pp. 1–39.
51. Rosado M.J., Rencoret J., Marques G., Gutiérrez A., Del Río J.C. Structural characteristics of the guaiacyl-rich lignins from rice (*Oryza sativa* L.) husks and straw // *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. Article 640475.
52. Lam P.Y., Lui A.C., Wang L., Liu H., Umezawa T., Tobimatsu Y., Lo C. Tricin biosynthesis and bioengineering // *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. Article 733198.
53. Xie M., Chen Z., Xia Y., Lin M., Li J., Lan W. et al. Influence of the lignin extraction methods on the content of triclin in grass lignins // *Frontiers in Energy Research*. 2021. Vol. 9. Article 756285.
54. del Río J.C., Rencoret J., Gutiérrez A., Lan W., Kim H., Ralph J. Lignin monomers derived from the flavonoid and hydroxystilbene biosynthetic pathways // *Recent advances in polyphenol research*. 2021. Vol. 7. Pp. 177–206.
55. Ando D., Lu F., Kim H., Eugene A., Tobimatsu Y., Vanholme R. et al. Incorporation of catechyl monomers into lignins: lignification from the non-phenolic end via Diels–Alder cycloaddition? // *Green Chemistry*. 2021. Vol. 23 (22). Pp. 8995–9013.
56. Rencoret J., Rosado M.J., Kim H., Timokhin V.I., Gutiérrez A., Bausch F. et al. Flavonoids naringenin chalcone, naringenin, dihydrotriclin, and triclin are lignin monomers in papyrus // *Plant Physiology*. 2022. Vol. 188 (1). Pp. 208–219.
57. Elder T., Rencoret J., del Río J.C., Kim H., Ralph J. Radical Coupling Reactions of Hydroxystilbene Glucosides and Coniferyl Alcohol: A Density Functional Theory Study // *Frontiers in Plant Science*. 2021. Vol. 12. Article 642848. DOI: 10.3389/fpls.2021.642848.
58. Lawoko M., Berglund L., Johansson M. Lignin as a renewable substrate for polymers: from molecular understanding and isolation to targeted applications // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2021. Vol. 9 (16). Pp. 5481–5485. DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c01741.

59. Tao J., Li S., Ye F., Zhou Y., Lei L., Zhao G. Lignin – an underutilized, renewable and valuable material for food industry // *Crit. Rev. Food Sci.* 2020. Vol. 60 (12). Pp. 2011–2033. DOI: 10.1080/10408398.2019.1625025.
60. Lourenço A., Pereira H. Compositional variability of lignin in biomass // *Lignin-trends and applications*. 2018. Pp. 65–98.
61. Yadav V.K., Gupta N., Kumar P., Dashti M.G., Tirth V., Khan S. H. et al. Recent Advances in Synthesis and Degradation of Lignin and Lignin Nanoparticles and Their Emerging Applications in Nanotechnology // *Materials*. 2022. Vol. 15 (3). P. 953.
62. Balakshin M., Capanema E.A., Zhu X., Sulaeva I., Pothast A., Rosenau T., Rojas O.J. Spruce milled wood lignin: linear, branched or cross-linked? // *Green Chemistry*. 2020. Vol. 22 (13). Pp. 3985–4001.
63. Su X., Fu Y., Shao Z., Qin M., Li X., Zhang F. Light-colored lignin isolated from poplar by ultrasound-assisted ethanol extraction: Structural features and anti-ultraviolet and anti-oxidation activities // *Industrial Crops and Products*. 2022. Vol. 176. Article 114359.
64. Nadányi R., Ház A., Lisý A., Jablonský M., Šurina I., Majová V., Baco A. Lignin modifications, applications, and possible market prices // *Energies*. 2022. Vol. 15 (18). Article 6520.
65. Liu X., Bouxin F.P., Fan J., Budarin V.L., Hu C., Clark J.H. Recent Advances in the Catalytic Depolymerization of Lignin towards Phenolic Chemicals: A Review // *ChemSusChem*. 2020. Vol. 13. Pp. 4296–4317.
66. Huang J., Fu S., Gan L. Structure and Characteristics of Lignin // *Lignin Chemistry and Applications*. Elsevier: Amsterdam, 2019. Pp. 25–50.
67. Zhang H., Zhao Y., Zhu J.K. Thriving under stress: how plants balance growth and the stress response // *Developmental Cell*. 2020. Vol. 55 (5). Pp. 529–543. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.10.012.
68. Šamec D., Karalija E., Šola I., Vujčić Bok V., Salopek-Sondi B. The role of polyphenols in abiotic stress response: The influence of molecular structure // *Plants*. 2021. Vol. 10. P. 118. DOI: 10.3390/plants10010118.
69. Cesarino I. Structural features and regulation of lignin deposited upon biotic and abiotic stresses // *Curr. opinion in biotech.* 2019. Vol. 56. Pp. 209–214. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.12.012.
70. Pellegrini E., Campanella A., Cotrozzi L., Tonelli M., Nali C., Lorenzini G. What about the detoxification mechanisms underlying ozone sensitivity in *Liriodendron tulipifera*? // *Environmental Science and Pollution Research*. 2018. Vol. 25 (9). Pp. 8148–8160. DOI: 10.1007/s11356-017-8818-7.
71. Espinosa-Leal C.A., Mora-Vásquez S., Puente-Garza C.A., Alvarez-Sosa D.S., García-Lara S. Recent advances on the use of abiotic stress (water, UV radiation, atmospheric gases, and temperature stress) for the enhanced production of secondary metabolites on in vitro plant tissue culture // *Plant Growth Regulation*. 2022. Pp. 1–20. DOI: 10.1007/s10725-022-00810-3.
72. Ninkuu V., Yan J., Fu Z., Yang T., Ziemah J., Ullrich M.S. et al. Lignin and Its Pathway-Associated Phytoalexins Modulate Plant Defense against Fungi // *Journal of Fungi*. 2023. Vol. 9 (1). P. 52. DOI: 10.3390/jof9010052.
73. Chen K., Guo Y., Song M., Liu L., Xue H., Dai H., Zhang Z. Dual role of MdSND1 in the biosynthesis of lignin and in signal transduction in response to salt and osmotic stress in apple // *Horticulture research*. 2020. Vol. 7. P. 204. DOI: 10.1038/s41438-020-00433-7.
74. Liu W.G., Hussain S., Ting L.I.U., Zou J.L., Ren M.L., Tao Z.H.O.U. et al. Shade stress decreases stem strength of soybean through restraining lignin biosynthesis // *Journal of integrative agriculture*. 2019. Vol. 18 (1). Pp. 43–53. DOI: 10.1016/S2095-3119(18)61905-7.
75. Lu Y.C., Lu Y., Fan X. Structure and Characteristics of Lignin // *Structure and characteristics of lignin. Lignin: Biosynthesis and Transformation for Industrial Applications*. Springer, 2020. Pp. 17–75.
76. Alzagameem A., Klein S.E., Bergs M., Do X.T., Korte I., Dohlen S., Huwe C., Kreyenschmidt J., Kamm B., Larkins M., Schulze M. Antimicrobial Activity of Lignin and Lignin-Derived Cellulose and Chitosan Composites against Selected Pathogenic and Spoilage Microorganisms // *Polymers*. 2019. Vol. 11 (4). Article 670.
77. Agrawal R., Kumar A., Singh S., Sharma K. Recent advances and future perspectives of lignin biopolymers // *Journal of Polymer Research*. 2022. Vol. 29 (6). P. 222.
78. Espinoza-Acosta J.L., Torres-Chávez P.I., Ramírez-Wong B., López-Saiz C.M., Montañón-Leyva B. Antioxidant, Antimicrobial, and Antimutagenic Properties of Technical Lignins and Their Applications // *BioResources*. 2016. Vol. 11 (2). Pp. 5452–5481.
79. Heitner C., Dimmel D., Schmidt J. Lignin and lignans: advances in chemistry. CRC press, 2016. 684 p.
80. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease. Academic Press Inc, 2018. Vol. 1. 472 p.
81. Vinardell M.P., Mitjans M. Lignins and Their Derivatives with Beneficial Effects on Human Health // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18 (6). Pp. 1–15. DOI: 10.3390/ijms18061219.
82. Singh S.K. Solubility of lignin and chitin in ionic liquids and their biomedical applications // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 132. Pp. 265–277. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.182.
83. Sato S., Mukai Y., Yamate J., Norikura T., Morinaga Y., Mikame K., Funaoka M., Fujita S. Lignin-derived lignophenols attenuate oxidative and inflammatory damage to the kidney in streptozotocin-induced diabetic rats // *Free Radical Research*. 2009. Vol. 43. Pp. 1205–1213. DOI: 10.3109/10715760903247264.
84. Saluja B., Thakkar J.N., Li H., Desai U.R., Sakagami M. Novel low molecular weight lignins as potential anti-emphysema agents: In vitro triple inhibitory activity against elastase, oxidation and inflammation // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2013. Vol. 26. Pp. 296–3043. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.12.009.
85. Mehta A.Y., Mohammed B.M., Martin E.J., Brophy D.F., Gailani D., Desai U.R. Allosterism-based simultaneous, dual anticoagulant and antiplatelet action: allosteric inhibitor targeting the glycoprotein Iba-binding and heparin-binding site of thrombin // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14 (4). Pp. 828–838.

86. Revajová V., Levkut M., Levkutová M., Bořutová R., Grešáková L., Košíková B., Leng L. Effect of lignin supplementation of a diet contaminated with Fusariummycotoxins on blood and intestinal lymphocyte subpopulations in chickens // *Acta Veterinaria Hungarica*. 2013. Vol. 61 (3). Pp. 354–365.
87. Heiss C., Spyridopoulos I., Haendeler J. Interventions to slow cardiovascular aging: Dietary restriction, drugs and novel molecules // *Experimental Gerontology*. 2018. Vol. 109. Pp. 108–118. DOI: 10.1016/j.exger.2017.06.015.
88. Борисенков М.Ф., Карманов А.П., Кочева Л.С. Физиологическая роль лигнинов // *Успехи геронтологии*. 2005. Вып. 17. С. 34–41.
89. Hudlikar R.R., Venkadakrishnan V.B., Kumar R., Thorat R.A., Kannan S., Ingle A.D., Desai S., Maru G.B., Mahimkar M.B. Polymeric black tea polyphenols (PBPs) inhibit benzo(a)pyrene and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung carcinogenesis potentially through down-regulation of p38 and Akt phosphorylation in A/J mice // *Molecular Carcinogenesis*. 2017. Vol. 56. Pp. 625–640. DOI: 10.1002/mc.22521.
90. Gonzalez de Mejia E., Loarca-Pina G. Physicochemical and nutraceutical properties of moringa (*Moringa oleifera*) leaves and their effects in an in vivo AOM/DSS-induced colorectal carcinogenesis model // *Food Research International*. 2018. Vol. 105. Pp. 159–168. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.004.
91. Liu D., He B., Lin L., Malhotra A., Yuan N. Potential of curcumin and resveratrol as biochemical and biophysical modulators during lung cancer in rats // *Drug and Chemical Toxicology*. 2019. Vol. 42. Pp. 328–334. DOI: 10.1080/01480545.2018.1523921.
92. Figueiredo P., Lintinen K., Kiriazis A., Hynninen V., Liu Z., Bauleth-Ramos T. et al. In vitro evaluation of biodegradable lignin-based nanoparticles for drug delivery and enhanced antiproliferation effect in cancer cells // *Biomaterials*. 2017. Vol. 121. Pp. 97–108. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.034.
93. Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E., Maydin M.A., Gubareva E.A., Kireeva G. S., Tyndyk M.L., Kuznetsova A.I., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Baldueva I.A., Anisimov V.N. The effect of polyphenolic composition BP-C3 on the efficacy and hematological toxicity of cyclophosphamide in the chemotherapy of mice bearing soft tissue sarcomas induced by benzo[a]pyrene // *Integrative Cancer Therapies*. 2019. Vol. 18. Pp. 1–13. DOI: 10.1177/1534735419833778.
94. Saratale R.G., Saratale G.D., Ghodake G., Cho S.-K., Kadam A., Kumar G., Jeon S.-H., Pant D., Bhatnagar A., Shin H.S. Wheat straw extracted lignin in silver nanoparticles synthesis: Expanding its prophecy towards antineoplastic potency and hydrogen peroxide sensing ability // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 128. Pp. 391–400. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.120.
95. Schneider W.D.H., Dillon A.J.P., Camassola M. Lignin nanoparticles enter the scene: A promising versatile green tool for multiple applications // *Biotechnology Advances*. 2021. Vol. 47. Article 107685. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107685.
96. Verdini F., Calcio Gaudino E., Canova E., Tabasso S., Jafari Behbahani P., Cravotto G. Lignin as a Natural Carrier for the Efficient Delivery of Bioactive Compounds: From Waste to Health // *Molecules*. 2022. Vol. 27 (11). Article 3598. DOI: 10.3390/molecules27113598.
97. Ali D.A., Mehanna M.M. Role of lignin-based nanoparticles in anticancer drug delivery and bioimaging: An up-to-date review // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. Vol. 221. Pp. 934–953. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.007.
98. Liu R., Dai L., Xu C., Wang K., Si C., Zheng C. Lignin-based micro-/nanomaterials and composites in biomedical applications // *ChemSusChem*. 2020. Vol. 13 (17). Pp. 4266–4283. DOI: 10.1002/cssc.202000783.
99. Sipponen M.H., Lange H., Crestini C., Henn A., Österberg M. Lignin for nano- and microscaled carrier systems: applications, trends, and challenges // *ChemSusChem*. 2019. Vol. 12 (10). Pp. 2039–2054. DOI: 10.1002/cssc.201900480.
100. Figueiredo P., Lintinen K., Hirvonen J.T., Kostianen M.A., Santos H.A. Properties and chemical modifications of lignin: towards lignin-based nanomaterials for biochemical applications // *Progress in Materials Science*. 2018. Vol. 93. Pp. 233–269.
101. Xu J., Xu J.J., Lin Q., Jiang L., Zhang D., Li Z. et al. Lignin-Incorporated Nanogel Serving As an Antioxidant Biomaterial for Wound Healing // *ACS Applied Bio Materials*. 2020. Vol. 4 (1). Pp. 3–13. DOI: 10.1021/acsabm.0c00858.
102. Roopan S.M. An overview of natural renewable bio-polymer lignin towards nano and biotechnological applications // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017. Vol. 103. Pp. 508–514. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.10.
103. Li S.-X., Li M.-F., Bing J., Wu X.-F., Peng F., Ma M.-G. Preparation of organic acid lignin submicrometer particle as a natural broad-spectrum photo-protection agent // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 132. Pp. 836–843. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.17.
104. Sunthornvarabhas J., Rungthaworn P., Sukatta U., Juntratip N., Sriroth K. Antimicrobial Tendency of Bagasse Lignin Extracts by Raman Peak Intensity // *Sugar Tech*. 2020. Vol. 22. Pp. 697–705. DOI: 10.1007/s12355-019-00778-x.
105. Lobo F.C.M., Franco A.R., Fernandes E.M., Reis R.L. An Overview of the Antimicrobial Properties of Lignocellulosic Materials // *Molecules*. 2021. Vol. 26 (6). Article 1749.
106. Gujjala L.S., Kim J., Won W. Technical lignin to hydrogels: An Eclectic review on suitability, synthesis, applications, challenges and future prospects // *Journal of Cleaner Production*. 2022. Vol. 363. Article 132585. DOI: 10.1016/j.jclepro.2022.132585.
107. Chen M., Li Y., Liu H., Zhang D., Shi Q.-S., Zhong X.-Q., Guo Y., Xie X.-B. High value valorization of lignin as environmental benign antimicrobial // *Materials Today Bio*. 2022. Vol. 18. Article 100520. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100520.

108. Moreira W.M., Moreira P.V.V., Dos Santos D.F., Gimenes M.L., Vieira M.G.A. Nanogreen is the new future: the conversion of lignin and lignocellulosic wastes into nanomaterials // *Environmental Science and Pollution Research*. 2023. Vol. 30(8). Pp. 19564–19591. DOI: 10.1007/s11356-023-25150-1.
109. Raghuraman M., Verma P., Kunwar A., Phadnis P. P., Jain V.K., Priyadarsini I. Cellular evaluation of diselenonicotinamide (DSNA) as a radioprotector against cell death and DNA damage // *Metallomics*. 2017. Vol. 9. Pp. 715–725. DOI: 10.1039/c7mt00034k.
110. Srisapoom P., Hamano K., Tsutsui I., Iiyama K. Immunostimulation and yellow head virus (YHV) disease resistance induced by a lignin-based pulping by-product in black tiger shrimp (*Penaeus monodon* Linn.) // *Fish & Shellfish Immunology*. 2018. Vol. 72. Pp. 494–501. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.11.037.
111. Gordts S.C., Féris G., D’huyts T., Petrova M.I., Lebeer S., Snoeck R., Andrei G., Schols D. The Low-Cost Compound Lignosulfonic Acid (LA) Exhibits Broad-Spectrum Anti-HIV and Anti-HSV Activity and Has Potential for Microbicidal Applications // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (7). Article 0131219. DOI: 10.1371/journal.pone.0131219.
112. Lee J.B., Yamagishi C., Hayashi K., Hayashi T. Antiviral and immunostimulating effects of lignin-carbohydrate-protein complexes from *Pimpinella anisum* // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2011. Vol. 75. Pp. 459–465. DOI: 10.1271/bbb.100645.
113. Yang W., Fortunati E., Dominici F., Giovanale G., Mazzaglia A., Balestra G.M., Kenny J.M., Puglia D. Synergic effect of cellulose and lignin nanostructures in PLA based systems for food antibacterial packaging // *European Polymer Journal*. 2016. Vol. 79. Pp. 1–12. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2016.04.003.
114. Cazacu G., Capraru M., Popa V. *Advances Concerning Lignin Utilization in New Materials* // *Advances in Natural Polymers*. Springer Berlin Heidelberg, 2013. Vol. 18. Pp. 255–312.
115. Yang W., Fortunati E., Dominici F., Giovanale G., Mazzaglia A., Balestra G.M., Kenny J.M., Puglia D. Effect of cellulose and lignin on disintegration, antimicrobial and antioxidant properties of PLA active films // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 89. Pp. 360–368. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.04.068.
116. Андрианова Е.Н. Профилактика микотоксикозов в птицеводстве. Сорбенты – проблема выбора // *Птицеводство*. 2017. №6. С. 13–16.
117. Klapiszewski L., Jesionowski T. *Novel Lignin-Based Materials as Products for Various Applications* // *Handbook of Composites from Renewable Materials*. 2017. Pp. 519–554. DOI: 10.1002/9781119441632.ch122.
118. Головня Е. Улучшаем продуктивность бройлеров с адсорбентом Пробиотокс // *Животноводство России*. 2021. №3. С. 38–39.
119. Borisenkov M.F., Karmanov A.P., Kocheva L.S., Markov P.A., Istomina E.I., Bakutova L.A., Litvinets S.G., Martinson E.A., Durnev E.A., Vityazev F.A., Popov S.V. Adsorption of  $\beta$ -glucuronidase and estrogens on pectin/lignin hydrogel particles on pectin/lignin hydrogel particles // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2016. Vol. 65 (9). Pp. 433–441. DOI: 10.1080/00914037.2015.1129955.
120. Solihat N., Sari F., Falah F., Ismayati M., Lubis M. Adly, Fatriasari W., Santoso E., Syafii W. Lignin as an Active Biomaterial: A Review // *Jurnal Sylva Lestari*. 2021. Vol. 9 (1). Pp. 1–22. DOI: 10.23960/jsl191-22.
121. Xie D., Gan T., Su C., Han Y., Liu Z., Cao Y. Structural characterization and antioxidant activity of water-soluble lignin-carbohydrate complexes (LCCs) isolated from wheat straw // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 161. Pp. 315–324. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.049.
122. Piccinino D., Capecchi E., Tomaino E., Gabellone S., Gigli V., Avitabile D., Saladino R. Nano-Structured Lignin as Green Antioxidant and UV Shielding Ingredient for Sunscreen Applications // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10 (2). P. 274. DOI: 10.3390/antiox10020274.
123. Su C., Gan T., Liu Z., Chen Y., Zhou Q., Xia J., Cao Y. Enhancement of the antioxidant abilities of lignin and lignin-carbohydrate complex from wheat straw by moderate depolymerization via LiCl/DMSO solvent catalysis // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 184. Pp. 369–379. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.063.
124. Hsu B., Coupar I.M., Ng K. Antioxidant activity of hot water extract from the fruit of the Doum palm, *Hyphaene thebaica* // *Food Chemistry*. 2006. Vol. 98. Pp. 317–328. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.05.077.
125. Dong X., Dong M., Lu Y., Turley A., Jin T., Wu C. Antimicrobial and antioxidant activities of lignin from residue of corn Stover to ethanol production // *Industrial Crops and Products*. 2011. Vol. 34. Pp. 1629–1634. DOI: 10.1016/j.indcrop.2011.06.002.
126. Лапин А.А., Борисенков М.Ф., Карманов А.П., Бердник И.В., Кочева Л.С., Мусин Р.З., Магдеев И.М. Антиоксидантные свойства продуктов растительного происхождения // *Химия растительного сырья*. 2007. №2. С. 79–83.
127. Патент №2292896 (РФ). Средство на основе лигнина, обладающее антиоксидантной активностью / Л.С. Кочева, М.Ф. Борисенков, А.П. Карманов, С.В. Загирова. – 2007.
128. Кочева Л.С., Карманов А.П., Борисенков М.Ф. Пищевые лигнины природные геропротекторы // *Успехи геронтологии*. 2008. Т. 21. №3. С. 494–495.
129. Kumar R., Butreddy A., Kommineni N., Reddy P.G., Bunekar N., Sarkar C., Dutt S., Mishra V.K., Aadil K.R., Mishra Y.K., Oupicky D., Kaushik A. Lignin: Drug/Gene Delivery and Tissue Engineering Applications // *International Journal of Nanomedicine*. 2021. Vol. 16. Pp. 2419–2441. DOI: 10.2147/IJN.S303462.
130. Wardman P. The importance of radiation chemistry to radiation and free radical biology (The 2008 Silvanus Thompson Memorial Lecture) // *The British Journal of Radiology*. 2009. Vol. 82. Pp. 89–104. DOI: 10.1259/bjr/60186130.
131. Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I. Radioprotective substances: history, trends and prospects // *Biophysics*. 2015. Vol. 60 (4). Pp. 659–667. DOI: 10.1134/S0006350915040120.
132. Hosseinimehr S.J. Trends in the development of radioprotective agents // *Drug Discovery Today*. 2007. Vol. 12. Pp. 794–805. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.07.017.

133. Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е., Быков В.Н., Драчев И.С., Краев С.Ю. Экспериментальное изучение радиозащитной эффективности комплекса полифенольного полимерного производного лигнина с молибдатом аммония – препарата BP-C2 // Радиационная биология. Радиэкология. 2017. Т. 57 (5). С. 1–7. DOI: 10.7868/S086980311705006X.
134. Vykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y., Maydin M.A., Gubareva E.A., Pigarev S.E., Anisimov V.N., Baldueva I.A., Fedoros E.I., Panchenko A.V. Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation // International Journal of Radiation Biology. 2018. Vol. 94 (2). Pp. 114–123. DOI: 10.1080/09553002.2018.1416204.
135. Быков В.Н., Драчёв И.С., Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности β-эстрадиола, индометоефена и препарата BP-C2 // Радиационная биология. Радиэкология. 2020. Т. 60 (4). С. 404–410. DOI: 10.31857/S0869803120040050.
136. Kuntić V.S., Stanković M.B., Vujčić Z.B., Brborić J.S., Uskoković-Marković S.M. Radioprotectors – the evergreen topic // Chemistry and Biodiversity. 2013. Vol. 10. Pp. 1791–1803. DOI: 10.1002/cbdv.201300054.
137. Qazi S.S., Li D., Briens C., Berruti F., Abou-Zaid M. Antioxidant activity of the lignins derived from fluidized bed fast pyrolysis // Molecules. 2017. Vol. 22 (3). Article 372. DOI: 10.3390/molecules22030372.
138. Pigarev S.E., Trashkov A.P., Panchenko A.V., Yurova M.N., Vykov V.N., Fedoros E.I., Anisimov V.N. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of lignin-derivative BP-C2 in the comet assay in vivo // Environmental Research. 2021. Vol. 192. Article 110321. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110321.
139. Azqueta A., Collins A. Polyphenols and DNA damage: a mixed blessing // Nutrients. 2016. Vol. 8. Article 785. DOI: 10.3390/nu8120785.
140. Labaj J., Slamena D., Kosikova B. Reduction of genotoxic effects of the carcinogen N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine by dietary lignin in mammalian cells cultured in vitro // Nutrition and Cancer. 2003. Vol. 47. Pp. 95–103. DOI: 10.1207/s15327914nc4701\_12.
141. Wang Y., Duan H., Dai Y., Bin P., Cheng J., Pan Z., Huang C., Leng S., Zheng Y. Antaxia-telangiectasia mutated gene polymorphisms and susceptibility to chromosomal damage among polycyclic aromatic hydrocarbons exposed workers // Science of the Total Environment. 2009. Vol. 407. Pp. 2615–2620. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.01.002.
142. Assimopoulou A.N., Sinakos Z., Papageorgiou V.P. Radical scavenging activity of Crocus sativus L. extract and its bioactive constituents // Phytotherapy Research. 2005. Vol. 19. Pp. 997–1000. DOI: 10.1002/ptr.1749.
143. Papięz M.A. The influence of curcumin and (-)-epicatechin on the genotoxicity and myelosuppression induced by etoposide in bone marrow cells of male rats // Drug and Chemical Toxicology. 2013. Vol. 36 (1). Pp. 93–101. DOI: 10.3109/01480545.2012.726626.
144. Kuhlmann M.K., Horsch E., Burkhardt G., Wagner M., Köhler H. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin // Archives of Toxicology. 1998. Vol. 72 (8). Pp. 536–540. DOI: 10.1007/s002040050539.
145. Barsberg S., Elder T., Felby C. Lignin – Quinone Interactions: Implications for Optical Properties of Lignin // Chemistry of Materials. 2003. Vol. 15. Pp. 649–655. DOI: 10.1021/cm021162s.
146. Su X., Fu Y., Shao Z., Qin M., Li X., Zhang F. Light-colored lignin isolated from poplar by ultrasound-assisted ethanol extraction: Structural features and anti-ultraviolet and anti-oxidation activities // Industrial Crops and Products. 2022. Vol. 176. Article 114359.
147. Быков В.Н. Радиопротекторы и геропротекторы: случайные и неслучайные совпадения // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33 (4). С. 646–656. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.003.
148. Белый В.А., Печникова А.А., Кочева Л.С., Москалёв А.А., Карманов А.П. Лигнины родиолы розовой и серпухи венценосной: особенности химической структуры и антиоксидантные свойства // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23 (2). С. 221–227.
149. Moskalev A., Chernyagina E., de Magalhaes J.P., Barardo D., Thoppil H., Shaposhnikov M., Budovsky A., Fraifeld V.E., Garazha A., Tsvetkov V., Bronovitsky E., Bogomolov V., Scerbacov A., Kuryan O., Gurinovich R., Jellen L.C., Kennedy B., Mamoshina P., Dobrovolskaya E., Aliper A., Kaminsky D., Zhavoronkov A. Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease // Aging. 2015. Vol. 7. Pp. 616–628. DOI: 10.18632/aging.100799.
150. Fedoros E.I., Badun G.A., Grozdova I.D., Melik-Nubarov N.S., Perminova I.V., Baldueva I.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., Ryakhovskiy A.A., Pigarev S.E., Panchenko A.V., Anisimov, V.N. Novel polyphenolic ligand of BP-Cx family drugs: cell distribution and mechanism of action // Fifth International Conference of CIS IHSS on Humic Innovative Technologies «Humic Substances and Living Systems» (HIT-2019). Moscow, 2019. P. 101. DOI: 10.36291/HIT.2019.fedoros.089.

*Поступила в редакцию 13 февраля 2023 г.*

*После переработки 14 марта 2023 г.*

*Принята к публикации 17 марта 2023 г.*

**Для цитирования:** Карманов А.П., Ермакова А.В., Раскоша О.В., Башлыкова Л.А., Рачкова Н.Г., Кочева Л.С. Структура и биомедицинские свойства лигнинов (обзор) // Химия растительного сырья. 2023. №4. С. 5–28. DOI: 10.14258/jcprn.20230412560.

Karmanov A.P.<sup>1\*</sup>, Ermakova A.V.<sup>1</sup>, Raskosha O.V.<sup>1</sup>, Bashlykova L.A.<sup>1</sup>, Rachkova N.G.<sup>1</sup>, Kocheva L.S.<sup>2</sup> STRUCTURE AND BIOMEDICAL PROPERTIES OF LIGNINS (REVIEW)

<sup>1</sup> Institute of Biology of the Komi Science Center, UB RAS, Kommunisticheskaya st., 28, Syktyvkar, 167982 (Russia), e-mail: apk0948@yandex.ru

<sup>2</sup> Institute of Geology of the Komi Science Center UB RAS, Pervomaiskaya st., 54, Syktyvkar, 167982 (Russia)

The proposed literature review is in line with current trends in the development of nature-like technologies and is devoted to the analysis of the chemical structure and the search for new ways to use lignins for biomedical applications. Lignins are unique biopolymers of plant origin, the structural organization of which is multivariate and largely depends on the biological species of the plant. Fundamental structural and chemical studies are increasingly clarifying our understanding of the macromolecules structure of this key plant biopolymer, and the study of various taxonomic origins lignins shows to what extent evolution and natural variability have led to a complication of the chemical structure of macromolecules, including through the inclusion of "unconventional" phenolic monomers. This suggests that lignins contain much more structural units than the three monolignol variants described in lignin chemistry textbooks. As a result, as the analysis of the literature data shows, the very definition of lignin continues to expand and refine. Currently, there is a dramatic increase in interest in lignin-based materials, mainly due to their diverse beneficial properties, such as biodegradability, reactivity, biocompatibility, low toxicity and a wide range of biological activity. One of the main objectives of this article is to identify and discuss the mechanisms of biological action of lignins on living organisms to assess the biomedical potential and substantiate the possibility of their use as innovative drugs of antioxidant, radioprotective and geroprotective action. Finding new ways to use lignins is necessary to meet the challenges of maintaining health and improving the quality and duration of people's lives.

**Keywords:** lignins, structure, botanical appearance, biomedical properties, pharmacological effects.

### References

- Zhang C., Liu Y., Liu X., Chen X., Chen R. *Molecules*, 2023, vol. 28 (1), p. 365.
- Karmanov A.P., Kocheva L.S., Karmanova Yu.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2015, no. 4, pp. 109–114. (in Russ.).
- Xue J.Y., Hind K.R., Lemay M.A., Mcminigal A., Jourdain E., Chan C.X., Martone P.T. *PLoS ONE*, 2022, vol. 17 (7), article e0266892. DOI: 10.1371/journal.pone.0266892.
- Han X., Zhao Y., Chen Y., Xu J., Jiang C. et al. *Forestry Research*. 2022, vol. 2 (9). DOI: 10.48130/FR-2022-0009.
- Lu X., Gu X., Shi Y. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, vol. 210, pp. 716–741. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.228.
- Domínguez-Robles J., Cárcamo-Martínez Á., Stewart S.A., Donnelly R.F., Larrañeta E., Borrega M. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2020, vol. 18, article 100320.
- Liu Q., Luo L., Zheng L. *Int. J. Molec. Sci.*, 2018, vol. 19, p. 335. DOI: 10.3390/ijms19020335.
- Sugiarto S., Leow Y., Tan C. L., Wang G., Kai D. *Bioactive Materials*, 2022, vol. 8, pp. 71–94.
- Ralph J., Lapierre C., Boerjan W. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2019, vol. 56, pp. 240–249. DOI: 10.1016/j.cop-bio.2019.02.019.
- Rencoret J., Kim H., Evaristo A.B., Gutiérrez A., Ralph J., Del Río J.C. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2018, vol. 66 (1), pp. 138–153.
- Reyt G., Ramakrishna P., Salas-González I., Fujita S., Love A., Tiemessen D., Lapierre C., Morree K., Calvo-Polanco M., Flis P., Geldner N., Boursiac Ya., Boerjan W., George M.W., Castrillo G., Salt D.E. *Nat. Comm.*, 2021, vol. 12, pp. 1–15. DOI: 10.1038/s41467-021-22550-0.
- Mottiar Y., Smith R.A., Karlen S.D., Ralph J., Mansfield S.D. *New Phytologist*, 2022, vol. 237 (1), pp. 251–264. DOI: 10.1111/nph.18518.
- Mottiar Y., Vanholme R., Boerjan W., Ralph J., Mansfield S.D. *Current Opinion in Biotechnology*, 2016, vol. 37, pp. 190–200.
- Österberg M., Sipponen M.H., Mattos B.D., Rojas O.J. *Green Chemistry*, 2020, vol. 22 (9), pp. 2712–2733.
- De Meester B., Vanholme R., Mota T., Boerjan W. *Plant Communications*, 2022, vol. 3 (6), article 100465. DOI: 10.1016/j.xplc.2022.100465.
- Dixon R.A., Barros J. *Open Biology*, 2019, vol. 9 (12), article 190215.
- Gellerstedt G., Henriksson G., Belgacem M.N., Gandini A. *Monomers Polym. Compos. Renew. Resour.* Elsevier, Amsterdam, 2008, pp. 201–224.
- Ralph J., Brunow G., Harris P.J., Dixon R.A., Schatz P.F., Boerjan W. *Recent Advances in Polyphenol Research*. Wiley-Blackwell Publishing, 2008, vol. 1, pp. 36–66.
- Zhao Q. *Trends in plant science*, 2016, vol. 21 (8), pp. 713–721.
- Mottiar Y., Vanholme R., Boerjan W., Ralph J., Mansfield S.D. *Current Opinion in Biotechnology*, 2016, vol. 37, pp. 190–200.
- Kärkönen A., Koutaniemi S. *Journal of integrative plant biology*, 2010, vol. 52 (2), pp. 176–185.
- Shao-Ying G., Mlynár J., Sarkanen S. *Phytochemistry*, 1997, vol. 45 (5), pp. 911–918. DOI: 10.1016/S0031-9422(97)00077-0.
- Karmanov A.P., Matveev D.V., Monakov Yu.B. *Doklady Chemistry*. 2001, vol. 380 (4–6), pp. 280–283.
- Li Q., Koda K., Yoshinaga A., Takabe K., Shimomura M., Hirai Y. et al. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2015, vol. 63 (18), pp. 4613–4620.

\* Corresponding author.

25. Lyu Y., Suzuki S., Nagano H., Shigetomi K., Tamai Y., Tsutsumi Y., Uraki Y. *Carbohydrate Polymers*, 2023, vol. 301, article 120305.
26. Chen F., Tobimatsu Y., Havkin-Frenkel D., Dixon R.A., Ralph J. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, vol. 109 (5), pp. 1772–1777.
27. Faraji M., Fonseca L.L., Escamilla-Treviño L., Barros-Rios J., Engle N., Yang Z.K. et al. *Biotechnology for biofuels*, 2018, vol. 11 (1), pp. 1–17.
28. Karmanov A.P., Poleshchikov S.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 63–72. (in Russ.).
29. Zhang L., Larsson A., Moldin A., Edlund U. *Industrial Crops and Products*, 2022, vol. 187, article 115432.
30. Karmanov A.P., Kanarsky A.V., Kocheva L.S., Bely V.A., Semenov E.I., Rachkova N.G., Bogdanovich N.I., Pokryshkin S.A. *Polymer*, 2021, vol. 220, article 123571. DOI: 10.1016/j.polymer.2021.123571.
31. Pesquet E., Wagner A., Grabber J.H. *Current opinion in biotechnology*, 2019, vol. 56, pp. 215–222. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.02001.
32. Rosado M.J., Rencoret J., Marques G., Gutiérrez A., Del Río J.C. *Frontiers in Plant Science*, 2021, vol. 12, article 640475. DOI: 10.3389/fpls.2021.640475.
33. Qin Z., Yang Q.L., Cheng X.C., Liu H.M., Wang X.D. *Industrial Crops and Products*, 2021, vol. 169, article 113677. DOI: 10.1016/j.indcrop.2021.113677.
34. Popova Y.A., Shestakov S.L., Belesov A.V., Pikovskoi I.I., Kozhevnikov A.Y. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 164, pp. 3814–3822. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.240.
35. Shi Z., Xu G., Deng J., Dong M., Murugadoss V., Liu C. et al. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2019, vol. 12 (3), pp. 235–243. DOI: 10.1080/17518253.2019.1627428.
36. Karmanov A.P., Kanarsky A.V., Kocheva L.S., Semenov E.I., Bely V.A. *Reactive and Functional Polymers*, 2021, vol. 167, article 105033. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105033.
37. Wang W.Y., Qin Z., Liu H.M., Wang X.D., Gao J.H., Qin G.Y. *Molecules*, 2021, vol. 26 (2), p. 398. DOI: 10.3390/molecules26020398.
38. Branco D.G., Santiago C., Lourenco A., Cabrita L., Evtuguin D.V. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, vol. 69 (30), pp. 8555–8564. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01961.
39. Karmanov A.P., Kocheva L.S., Belyaev V.Y., Brovko O.S., Ovodov Y.S. *Izvestiya VUZov. Lesnoy zhurnal*, 2013, no. 1, pp. 137–145. (in Russ.).
40. Wang J., Wang S. *Journal of Cleaner Production*, 2019, vol. 227, pp. 1002–1022.
41. Yuan J.M., Li H., Xiao L.P., Wang T.P., Ren W.F., Lu Q., Sun R.C. *Fuel*, 2022, vol. 319, article 123758.
42. Smith R.A., Lu F., Muro-Villanueva F., Cusumano J.C., Chapple C., Ralph J. *Plant and Cell Physiol.*, 2022, vol. 63, pp. 744–754. DOI: 10.1093/pcp/pcac051.
43. Sun R.C. *ChemSusChem.*, 2020, vol. 13 (17), pp. 4385–4393.
44. Barsberg S.T., Lee Y.I., Rasmussen H.N. *Seed Science Research*, 2018, vol. 28 (1), pp. 41–51.
45. Wang S., Shen Q., Su S., Lin J., Song G. *Trends in Chemistry*, 2022, vol. 4, no. 10, pp. 948–961.
46. Song W., Du Q., Li X., Wang S., Song G. *ChemSusChem.*, 2022, vol. 15 (14), article e202200646.
47. Wang S., Su S., Xiao L.P., Wang B., Sun R.C., Song G. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, vol. 8 (18), pp. 7031–7038.
48. del Río J.C., Rencoret J., Gutiérrez A., Elder T., Kim H., Ralph J. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2022, vol. 8 (13), pp. 4997–5012.
49. Li M., Pu Y., Meng X., Chen F., Dixon R.A., Ragauskas A.J. *Green Chemistry*, 2022, vol. 24 (1), pp. 259–270.
50. José C., Rencoret J., Gutiérrez A., Kim H., Ralph J. *Advances in Botanical Research*, 2022, vol. 104, pp. 1–39.
51. Rosado M.J., Rencoret J., Marques G., Gutiérrez A., Del Río J.C. *Frontiers in Plant Science*, 2021, vol. 12, article 640475.
52. Lam P.Y., Lui A.C., Wang L., Liu H., Umezawa T., Tobimatsu Y., Lo C. *Frontiers in Plant Science*, 2021, vol. 12, article 733198.
53. Xie M., Chen Z., Xia Y., Lin M., Li J., Lan W. et al. *Frontiers in Energy Research*, 2021, vol. 9, article 756285.
54. del Río J.C., Rencoret J., Gutiérrez A., Lan W., Kim H., Ralph J. *Recent advances in polyphenol research*, 2021, vol. 7, pp. 177–206.
55. Ando D., Lu F., Kim H., Eugene A., Tobimatsu Y., Vanholme R. et al. *Green Chemistry*, 2021, vol. 23 (22), pp. 8995–9013.
56. Rencoret J., Rosado M.J., Kim H., Timokhin V.I., Gutiérrez A., Bausch F. et al. *Plant Physiology*, 2022, vol. 188 (1), pp. 208–219.
57. Elder T., Rencoret J., del Río J.C., Kim H., Ralph J. *Frontiers in Plant Science*, 2021, vol. 12, article 642848. DOI: 10.3389/fpls.2021.642848.
58. Lawoko M., Berglund L., Johansson M. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2021, vol. 9 (16), pp. 5481–5485. DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c01741.
59. Tao J., Li S., Ye F., Zhou Y., Lei L., Zhao G. *Crit. Rev. Food Sci.*, 2020, vol. 60 (12), pp. 2011–2033. DOI: 10.1080/10408398.2019.1625025.
60. Lourenço A., Pereira H. *Lignin-trends and applications*, 2018, pp. 65–98.
61. Yadav V.K., Gupta N., Kumar P., Dashti M.G., Tirth V., Khan S. H. et al. *Materials*, 2022, vol. 15 (3), p. 953.
62. Balakshin M., Capanema E.A., Zhu X., Sulaeva I., Potthast A., Rosenau T., Rojas O.J. *Green Chemistry*, 2020, vol. 22 (13), pp. 3985–4001.
63. Su X., Fu Y., Shao Z., Qin M., Li X., Zhang F. *Industrial Crops and Products*, 2022, vol. 176, article 114359.

64. Nadányi R., Ház A., Lisý A., Jablonský M., Šurina I., Majová V., Baco A. *Energies*, 2022, vol. 15 (18), article 6520.
65. Liu X., Bouxin F.P., Fan J., Budarin V.L., Hu C., Clark J.H. *ChemSusChem.*, 2020, vol. 13, pp. 4296–4317.
66. Huang J., Fu S., Gan L. *Lignin Chemistry and Applications*. Elsevier: Amsterdam, 2019, pp. 25–50.
67. Zhang H., Zhao Y., Zhu J.K. *Developmental Cell.*, 2020, vol. 55 (5), pp. 529–543. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.10.012.
68. Šamec D., Karalija E., Šola I., Vujčić Bok V., Salopek-Sondi B. *Plants*, 2021, vol. 10, p. 118. DOI: 10.3390/plants10010118.
69. Cesarino I. *Curr. opinion in biotech.*, 2019, vol. 56, pp. 209–214. DOI: 10.1016/j.copbio.2018.12.012.
70. Pellegrini E., Campanella A., Cotrozzi L., Tonelli M., Nali C., Lorenzini G. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, vol. 25 (9), pp. 8148–8160. DOI: 10.1007/s11356-017-8818-7.
71. Espinosa-Leal C.A., Mora-Vásquez S., Puente-Garza C.A., Alvarez-Sosa D.S., García-Lara S. *Plant Growth Regulation*, 2022, pp. 1–20. DOI: 10.1007/s10725-022-00810-3.
72. Ninkuu V., Yan J., Fu Z., Yang T., Ziemah J., Ullrich M.S. et al. *Journal of Fungi*, 2023, vol. 9 (1), p. 52. DOI: 10.3390/jof9010052.
73. Chen K., Guo Y., Song M., Liu L., Xue H., Dai H., Zhang Z. *Horticulture research*, 2020, vol. 7, p. 204. DOI: 10.1038/s41438-020-00433-7.
74. Liu W.G., Hussain S., Ting L.I.U., Zou J.L., Ren M.L., Tao Z.H.O.U. et al. *Journal of integrative agriculture*, 2019, vol. 18 (1), pp. 43–53. DOI: 10.1016/S2095-3119(18)61905-7.
75. Lu Y.C., Lu Y., Fan X. *Structure and characteristics of lignin. Lignin: Biosynthesis and Transformation for Industrial Applications*. Springer, 2020, pp. 17–75.
76. Alzageem A., Klein S.E., Bergs M., Do X.T., Korte I., Dohlen S., Huwe C., Kreyenschmidt J., Kamm B., Larkins M., Schulze M. *Polymers*, 2019, vol. 11 (4), article 670.
77. Agrawal R., Kumar A., Singh S., Sharma K. *Journal of Polymer Research*, 2022, vol. 29 (6), p. 222.
78. Espinoza-Acosta J.L., Torres-Chávez P.I., Ramírez-Wong B., López-Saiz C.M., Montañón-Leyva B. *BioResources*, 2016, vol. 11 (2), pp. 5452–5481.
79. Heitner C., Dimmel D., Schmidt J. *Lignin and lignans: advances in chemistry*. CRC press, 2016. 684 p.
80. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease*. Academic Press Inc, 2018, vol. 1, 472 p.
81. Vinardell M.P., Mitjans M. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, vol. 18 (6), pp. 1–15. DOI: 10.3390/ijms18061219.
82. Singh S.K. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 132, pp. 265–277. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.182.
83. Sato S., Mukai Y., Yamate J., Norikura T., Morinaga Y., Mikame K., Funaoka M., Fujita S. *Free Radical Research*, 2009, vol. 43, pp. 1205–1213. DOI: 10.3109/10715760903247264.
84. Saluja B., Thakkar J.N., Li H.; Desai U.R., Sakagami M. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, vol. 26, pp. 296–3043. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.12.009.
85. Mehta A.Y., Mohammed B.M., Martin E.J., Brophy D.F., Gailani D., Desai U.R. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 14 (4), pp. 828–838.
86. Revajová V., Levkut M., Levkutová M., Bořutová R., Grešáková L., Košíková B., Leng L. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2013, vol. 61 (3), pp. 354–365.
87. Heiss C., Spyridopoulos I., Haendeler J. *Experimental Gerontology*, 2018, vol. 109, pp. 108–118. DOI: 10.1016/j.exger.2017.06.015.
88. Borisenkov M.F., Karmanov A.P., Kocheva L.S. *Uspekhi gerontologii*, 2005, no. 17, pp. 34–41. (in Russ.).
89. Hudlikar R.R., Venkadakrishnan V.B., Kumar R., Thorat R.A., Kannan S., Ingle A.D., Desai S., Maru G.B., Mahimkar M.B. *Molecular Carcinogenesis*, 2017, vol. 56, pp. 625–640. DOI: 10.1002/mc.22521.
90. Gonzalez de Mejia E., Loarca-Pina G. *Food Research International*, 2018, vol. 105, pp. 159–168. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.004.
91. Liu D., He B., Lin L., Malhotra A., Yuan N. *Drug and Chemical Toxicology*, 2019, vol. 42, pp. 328–334. DOI: 10.1080/01480545.2018.1523921.
92. Figueiredo P., Lintinen K., Kiriazis A., Hynninen V., Liu Z., Bauleth-Ramos T. et al. *Biomaterials*, 2017, vol. 121, pp. 97–108. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.034.
93. Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E., Maydin M.A., Gubareva E.A., Kireeva G. S., Tyndyk M.L., Kuznetsova A.I., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Baldueva I.A., Anisimov V.N. *Integrative Cancer Therapies*, 2019, vol. 18, pp. 1–13. DOI: 10.1177/1534735419833778.
94. Saratale R.G., Saratale G.D., Ghodake G., Cho S.-K., Kadam A., Kumar G., Jeon S.-H., Pant D., Bhatnagar A., Shin H.S. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 128, pp. 391–400. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.120.
95. Schneider W.D.H., Dillon A.J.P., Camassola M. *Biotechnology Advances*, 2021, vol. 47, article 107685. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107685.
96. Verdini F., Calcio Gaudino E., Canova E., Tabasso S., Jafari Behbahani P., Cravotto G. *Molecules*, 2022, vol. 27 (11), article 3598. DOI: 10.3390/molecules27113598.
97. Ali D.A., Mehanna M.M. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, vol. 221, pp. 934–953. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.007.

98. Liu R., Dai L., Xu C., Wang K., Si C., Zheng C. *ChemSusChem.*, 2020, vol. 13 (17), pp. 4266–4283. DOI: 10.1002/cssc.202000783.
99. Sipponen M.H., Lange H., Crestini C., Henn A., Österberg M. *ChemSusChem.*, 2019, vol. 12 (10), pp. 2039–2054. DOI: 10.1002/cssc.201900480.
100. Figueiredo P., Lintinen K., Hirvonen J.T., Kostiaainen M.A., Santos H.A. *Progress in Materials Science*, 2018, vol. 93, pp. 233–269.
101. Xu J., Xu J.J., Lin Q., Jiang L., Zhang D., Li Z. et al. *ACS Applied Bio Materials*, 2020, vol. 4 (1), pp. 3–13. DOI: 10.1021/acsbm.0c00858.
102. Roopan S.M. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, vol. 103, pp. 508–514. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.10.
103. Li S.-X., Li M.-F., Bing J., Wu X.-F., Peng F., Ma M.-G. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, vol. 132, pp. 836–843. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.17.
104. Sunthornvarabhas J., Rungthaworn P., Sukatta U., Juntratip N., Siroth K. *Sugar Tech.*, 2020, vol. 22, pp. 697–705. DOI: 10.1007/s12355-019-00778-x.
105. Lobo F.C.M., Franco A.R., Fernandes E.M., Reis R.L. *Molecules*, 2021, vol. 26 (6), article 1749.
106. Gujjala L.S., Kim J., Won W. *Journal of Cleaner Production*, 2022, vol. 363, article 132585. DOI: 10.1016/j.jclepro.2022.132585.
107. Chen M., Li Y., Liu H., Zhang D., Shi Q.-S., Zhong X.-Q., Guo Y., Xie X.-B. *Materials Today Bio*, 2022, vol. 18, article 100520. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100520.
108. Moreira W.M., Moreira P.V.V., Dos Santos D.F., Gimenes M.L., Vieira M.G.A. *Environmental Science and Pollution Research*, 2023, vol. 30(8), pp. 19564–19591. DOI: 10.1007/s11356-023-25150-1.
109. Raghuraman M., Verma P., Kunwar A., Phadnis P. P., Jain V.K., Priyadarsini I. *Metallomics*, 2017, vol. 9, pp. 715–725. DOI: 10.1039/c7mt00034k.
110. Srisapoom P., Hamano K., Tsutsui I., Iiyama K. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, vol. 72, pp. 494–501. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.11.037.
111. Gordts S.C., Féris G., D’huys T., Petrova M.I., Lebeer S., Snoeck R., Andrei G., Schols D. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10 (7), article 0131219. DOI: 10.1371/journal.pone.0131219.
112. Lee J.B., Yamagishi C., Hayashi K., Hayashi T. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2011, vol. 75, pp. 459–465. DOI: 10.1271/bbb.100645.
113. Yang W., Fortunati E., Dominici F., Giovanale G., Mazzaglia A., Balestra G.M., Kenny J.M., Puglia D. *European Polymer Journal*, 2016, vol. 79, pp. 1–12. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2016.04.003.
114. Cazacu G., Capraru M., Popa V. *Advances in Natural Polymers*. Springer Berlin Heidelberg, 2013, vol. 18, pp. 255–312.
115. Yang W., Fortunati E., Dominici F., Giovanale G., Mazzaglia A., Balestra G.M., Kenny J.M., Puglia D. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, vol. 89, pp. 360–368. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.04.068.
116. Andrianova Ye.N. *Pitisevodstvo*, 2017, no. 6, pp. 13–16. (in Russ.).
117. Klapiszewski L., Jesionowski T. *Handbook of Composites from Renewable Materials*, 2017, pp. 519–554. DOI: 10.1002/9781119441632.ch122.
118. Golovnya Ye. *Zhivotnovodstvo Rossii*, 2021, no. S3, pp. 38–39. (in Russ.).
119. Borisenkov M.F., Karmanov A.P., Kocheva L.S., Markov P.A., Istomina E.I., Bakutova L.A., Litvinets S.G., Martinson E.A., Dumev E.A., Vityazev F.A., Popov S.V. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2016, vol. 65 (9), pp. 433–441. DOI: 10.1080/00914037.2015.1129955.
120. Solihat N., Sari F., Falah F., Ismayati M., Lubis M. Adly, Fatriasari W., Santoso E., Syafii W. *Jurnal Sylva Lestari*, 2021, vol. 9 (1), pp. 1–22. DOI: 10.23960/jsl191-22.
121. Xie D., Gan T., Su C., Han Y., Liu Z., Cao Y. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, vol. 161, pp. 315–324. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.049.
122. Piccinino D., Capocchi E., Tomaino E., Gabellone S., Gigli V., Avitabile D., Saladino R. *Antioxidants*, 2021, vol. 10 (2), p. 274. DOI: 10.3390/antiox10020274.
123. Su C., Gan T., Liu Z., Chen Y., Zhou Q., Xia J., Cao Y. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, vol. 184, pp. 369–379. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.063.
124. Hsu B., Coupar I.M., Ng K. *Food Chemistry*, 2006, vol. 98, pp. 317–328. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.05.077.
125. Dong X., Dong M., Lu Y., Turley A., Jin T., Wu C. *Industrial Crops and Products*, 2011, vol. 34, pp. 1629–1634. DOI: 10.1016/j.indcrop.2011.06.002.
126. Lapin A.A., Borisenkov M.F., Karmanov A.P., Berdnik I.V., Kocheva L.S., Musin R.Z., Magdeyev I.M. *Khimiya Ras-titel'nogo Syr'ya*, 2007, no. 2, pp. 79–83. (in Russ.).
127. Patent 2292896 (RU). 2007. (in Russ.).
128. Kocheva L.S., Karmanov A.P., Borisenkov M.F. *Uspekhi gerontologii*, 2008, vol. 21, no. 3, pp. 494–495. (in Russ.).
129. Kumar R., Butreddy A., Kommineni N., Reddy P.G., Bunekar N., Sarkar C., Dutt S., Mishra V.K., Aadil K.R., Mishra Y.K., Oupicky D., Kaushik A. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, vol. 16, pp. 2419–2441. DOI: 10.2147/IJN.S303462.
130. Wardman P. *The British Journal of Radiology*, 2009, vol. 82, pp. 89–104. DOI: 10.1259/bjr/60186130.
131. Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I. *Biophysics*, 2015, vol. 60 (4), pp. 659–667. DOI: 10.1134/S0006350915040120.
132. Hosseinimehr S.J. *Drug Discovery Today*, 2007, vol. 12, pp. 794–805. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.07.017.

133. Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E., Bykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2017, vol. 57 (5), pp. 1–7. DOI: 10.7868/S086980311705006X. (in Russ.).
134. Bykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y., Maydin M.A., Gubareva E.A., Pigarev S.E., Anisimov V.N., Baldueva I.A., Fedoros E.I., Panchenko A.V. *International Journal of Radiation Biology*, 2018, vol. 94 (2), pp. 114–123. DOI: 10.1080/09553002.2018.1416204.
135. Bykov V.N., Drachev I.S., Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2020, vol. 60 (4), pp. 404–410. DOI: 10.31857/S0869803120040050. (in Russ.).
136. Kuntic V.S., Stankovic M.B., Vujic Z.B., Brboric J.S., Uskokovic-Markovic S.M. *Chemistry and Biodiversity*, 2013, vol. 10, pp. 1791–1803, DOI: 10.1002/cbdv.201300054.
137. Qazi S.S., Li D., Briens C., Berruti F., Abou-Zaid M. *Molecules*, 2017, vol. 22 (3), article 372. DOI: 10.3390/molecules22030372.
138. Pigarev S.E., Trashkov A.P., Panchenko A.V., Yurova M.N., Bykov V.N., Fedoros E.I., Anisimov V.N. *Environmental Research*, 2021, vol. 192, article 110321. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110321.
139. Azqueta A., Collins A. *Nutrients*, 2016, vol. 8, article 785. DOI: 10.3390/nu8120785.
140. Labaj J., Slamena D., Kosikova B. *Nutrition and Cancer*, 2003, vol. 47, pp. 95–103. DOI: 10.1207/s15327914nc4701\_12.
141. Wang Y., Duan H., Dai Y., Bin P., Cheng J., Pan Z., Huang C., Leng S., Zheng Y. *Science of the Total Environment*, 2009, vol. 407, pp. 2615–2620. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2009.01.002.
142. Assimopoulou A.N., Sinakos Z., Papageorgiou V.P. *Phytotherapy Research*, 2005, vol. 19, pp. 997–1000. DOI: 10.1002/ptr.1749.
143. Papież M.A. *Drug and Chemical Toxicology*, 2013, vol. 36 (1), pp. 93–101. DOI: 10.3109/01480545.2012.726626.
144. Kuhlmann M.K., Horsch E., Burkhardt G., Wagner M., Köhler H. *Archives of Toxicology*, 1998, vol. 72 (8), pp. 536–540. DOI: 10.1007/s002040050539.
145. Barsberg S., Elder T., Felby C. *Chemistry of Materials*, 2003, vol. 15, pp. 649–655. DOI: 10.1021/cm021162s.
146. Su X., Fu Y., Shao Z., Qin M., Li X., Zhang F. *Industrial Crops and Products*, 2022, vol. 176, article 114359.
147. Bykov V.N. *Uspekhi gerontologii*, 2020, vol. 33 (4), pp. 646–656. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.003. (in Russ.).
148. Belyy V.A., Pechnikova A.A., Kocheva L.S., Moskalov A.A., Karmanov A.P. *Uspekhi gerontologii*, 2010, vol. 23 (2), pp. 221–227. (in Russ.).
149. Moskalev A., Chernyagina E., de Magalhaes J.P., Barardo D., Thoppil H., Shaposhnikov M., Budovsky A., Fraifeld V.E., Garazha A., Tsvetkov V., Bronovitsky E., Bogomolov V., Scerbacov A., Kuryan O., Gurinovich R., Jellen L. C., Kennedy B., Mamoshina P., Dobrovolskaya E., Aliper A., Kaminsky D., Zhavoronkov A. *Aging*, 2015, vol. 7, pp. 616–628. DOI: 10.18632/aging.100799.
150. Fedoros E.I., Badun G.A., Grozdova I.D., Melik-Nubarov N.S., Perminova I.V., Baldueva I.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., Ryakhovskiy A.A., Pigarev S.E., Panchenko A.V., Anisimov, V.N. *Fifth International Conference of CIS IHSS on Humic Innovative Technologies «Humic Substances and Living Systems» (HIT-2019)*, Moscow, 2019, p. 101. DOI: 10.36291/HIT.2019.fedoros.089.

Received February 13, 2023

Revised March 14, 2023

Accepted March 17, 2023

**For citing:** Karmanov A.P., Ermakova A.V., Raskosha O.V., Bashlykova L.A., Rachkova N.G., Kocheva L.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 4, pp. 5–28. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230412560.