

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Штомпель Олександри Ігорівни "Пошук регуляторів росту рослин серед похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів", представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Актуальність дисертаційної роботи Штомпель Олександри Ігорівни обґрунтована отриманням нових теоретичних і експериментальних досліджень рістрегулюючої активності синтетичних п'яти- та шестичленних низькомолекулярних гетероцикліческих сполук похідних піrimідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піrimідину та N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолів за їх впливом на морфометричні та біохімічні показники росту і розвитку різних видів рослин та можливим практичним використанням зазначених похідних в аграрному виробництві.

Дисерантка поставила за мету своєї роботи провести скринінг біологічно активних сполук, які виявляють рістрегулюючу активність серед синтетичних низькомолекулярних п'яти і шестичленних гетероцикліческих сполук похідних піrimідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піrimідину та N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолу за їх впливом на морфометричні та біохімічні показники росту та розвитку рослин впродовж вегетаційного періоду, за специфічними біотестами на фітогормональну активність, та вивчити взаємозв'язки між хімічною структурою та біологічною активністю досліджуваних сполук.

Об'єктом дослідження була здатність п'яти- та шестичленних синтетичних низькомолекулярних гетероцикліческих сполук похідних піrimідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піrimідину, N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолу проявляти рістрегулюючу активність томату, гороху, ріпака, огірка, льону, пшениці, сої та ізольовані органи рослин квасолі і гарбуза.

Предметом дослідження була рістрегулююча активність п'яти- та шестичленних синтетичних гетероцикліческих сполук за їх впливом на морфометричні та біохімічні показники росту та розвитку рослин, взаємозв'язок між хімічною структурою та біологічною активністю синтетичних низькомолекулярних гетероцикліческих сполук.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертантом вперше досліджено вплив синтетичних низькомолекулярних гетероцикліческих сполук похідних піrimідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло- [5,4-*d*]піrimідину та N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолів на ріст та розвиток рослин впродовж періоду їх вегетації, підібра-

но оптимальні фізіологічно активні концентрації синтетичних сполук, проведено аналіз їх активності в залежності від структури та рекомендовано для виробництва нових регуляторів росту для рослинництва.

Вперше встановлено стимулюючий вплив конденсованих похідних піримідинів на збільшення морфометричних та біохімічних показників рослин кукурудзи, томату, гороху, ріпаку, огірку, льону, пшениці та сої, вирощених у водних середовищах із додаванням синтетичних сполук у концентраціях 10^{-8} – 10^{-9} М, порівняно з аналогічними показниками рослин, вирощених у водних середовищах із додаванням фітогормонів, застосованих в аналогічних концентраціях.

За допомогою специфічних біотестів на ауксинову та цитокінінову активність дисертантка вперше показано, що синтетичні низькомолекулярні гетероциклічні сполуки, похідні піримідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину та N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолів виявляють високу подібну фітогормонам стимулюючу активність за показниками приросту біомаси ізольованих сім'ядолей гарбуза та підвищення кількості та довжини коренів листкових черешків квасолі.

Дисертанткою вперше встановлено закономірності взаємозв'язку між особливостями хімічної структури та рістрегулюючої активності синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину, N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолів, що є важливим фактором для подальшого пошуку нових біологічно активних синтетичних сполук серед похідних цих класів.

Практичне значення одержаних результатів.

Рекомендовано для використання відібрани синтетичні низькомолекулярні гетероциклічні сполуки похідні піримідину та піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону у практиці сільського господарства України та біотехнології як нових ефективних, екологічно безпечних для здоров'я людини та навколошнього середовища вітчизняних регуляторів росту рослин. Результати дисертаційної роботи впроваджено в курс лекцій університетської підготовки з дисципліни «Проблемні питання сучасної біотехнології» кафедри промислової біотехнології факультету біотехнології і біотехніки НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського». Отримано 2 патенти на винахід щодо застосування похідних піримідину та оксазолу для покращення росту та розвитку рослин.

Опублікування результатів дисертації. Основні матеріали дисертації в повній мірі відображені та опубліковані дисертантом у 18 роботах, із них 8 наукових статей, 8 тез доповідей та 2 патенти на винахід.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи пройшли широку апробацію на наукових конференціях: VI Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2015» (Чернівці, 22-25 вересня 2015 р.), XXXI, XXXII та XXXIII Наукових конференціях з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2016, 2017 та 2018 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 19-23 вересня 2016 р.), I та II Всеукраїнських наукових конференціях «актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир, 2017 та 2018 р.), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (Яремча, 12-16 вересня 2017 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту і складається із «Вступу», розділів «Огляд літератури», «Матеріали і методи дослідження», «Результати досліджень та їх обговорення», «Висновки», «Додатки» та «Список використаних джерел», який містить 244 посилання, переважна більшість з яких іноземних авторів. Дисертація ілюстрована 43 рисунками та 5 таблицями.

У розділі 1. Огляд літератури проаналізовано сучасний стан досліджень щодо хімічної структури, біосинтезу, метаболізму та сигналінгу в клітинах рослин фітогормонів ауксинів та цитокінінів, їх роль у регуляції росту та розвитку рослин впродовж онтогенезу, висвітлено молекулярні механізми дії цих класів фітогормонів. Представлено дані літератури, присвячені синтетичним аналогам фітогормонів ауксинів та цитокінінів, їх механізмів дії та практичного застосування. На мою думку в цьому розділі дещо не висвітлене питання щодо синтетичних п'яти- та шестичленних низькомолекулярних гетероциклічних сполук: їхня структура, характеристики, значення тощо.

В цілому цей розділ демонструє добре володіння дисертантом сучасними даними світової літератури щодо багатовекторної дії фітогормонів ауксинової і цитокінінової природи на рослини і можливі їх ефекти, але не висвітлено питання структури та біологічної активності саме синтетичних низькомолекулярних похідних азогетероциклів.

У розділі 2. Матеріали і методи наведено широкий список використаних сільськогосподарських культур: кукурудзи (*Zea mays*) сортів: Одеська 10 та Пальміра ФАО 190, пшениці (*Triticum aestivum L.*) сорту Зимоярка, сої (*Glycine max*) сорту Валюта, гарбуза мускатного (*Cucurbita moschata Duch. et Poir.*) сорту Гілея, спаржевої квасолі (*Phaseolus vulgaris L.*) сорту Білозерна, льону (*Linum usitatissimum L.*) сорту Світанок, гороху посівного (*Pisum sativum L.*) сорту Л 35/11 середньорослого вусатого, салату (*Lactuca sativa L.*) сорту Берлінський, огірка (*Cucumis sativus L.*) сорту Джерело, томату (*Solanum lycopersicum L.*) сорту Факел та ріпаку (*Brassica napus L.*) сорту Калинівський. Але дуже мало сказано про основу дисертації - синтетичні низькомолекулярні гетероциклічні спо-

луки, які було синтезовано у відділі №2 хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, тоді як необхідно було навести їх хімічні формули, структурні характеристики та кількість і поставити на перший план.

У розділі досить детально описано широкий спектр застосованих біологічних і фізіолого-біохімічних методів та математичної статистики, зокрема, рістрегулюючу активність синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук у порівнянні із такою фітогормонів (ауксинів ІОК та НОК, цитокініну кінетину, гіберелової кислоти ГА₃); стерилізацію, пророщування насіння рослин та подальше їх вирощування; визначення вмісту загального водорозчинного білку, хлорофілів та каротиноїдів у листках рослин; дослідження фітогормональної активності синтетичних сполук проводилося за специфічними біотестами на ауксинову, цитокінінову та гіберелінову активності. Статистичну обробку даних виконували методом дисперсійного аналізу та з використанням комп’ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2010, відмінності між експериментом і контролем є статистично достовірними при рівні значимості $p \leq 0.05$.

Розділ 3. Результати досліджень та їх обговорення дисеранткою вперше проведено аналіз хімічної структури та рістрегулюючої активності сорока синтетичних низькомолекулярних похідних азогетероциклічних сполук.

Серед конденсованих похідних піримідину, а саме імідазо[1,2-а]піримідину, дигідроімідазо[1,2-с]піримідину та піримідо[1,6-а]піримідину найвищу активність проявляє клас дигідроімідазо[1,2-с]піримідину, яка виражалась як у підвищенні морфометричних параметрів розвитку рослин, так і покращенні їхніх біохімічних показників (вміст фотосинтетичних пігментів хлорофілів, каротиноїдів тощо) на ряді важливих зерно-бобових, технічних, олійних та овочевих сількогосподарських культурах.

Аналіз хімічної структури показав, що за наявності метилсульфонільного замісника у 8 (9) положенні піримідо[1,6-а]піримідину та дигідроімідазо[1,2-с]піримідину ці сполуки проявляють високу рістрегулюючу активність на різних видах та сортах рослин, в той же час введення по тому ж положенню бензилсульфонільного замісника значно знижує її.

Проаналізувавши величезний масив отриманих експериментальних даних специфічного біотестування на ауксинову та цитокінінову активності похідних азогетероциклічних сполук дисеранткою було виявлено подібну фітогормонам активності у значно нижчих концентраціях деяких із досліджуваних сполук, яка дорівнювала або навіть перевищувала таку ІОК, НОК чи кінетину.

Дисеранткою вперше встановлено, взаємозв'язок між хімічною структурою та біологічною активністю похідних N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолу-

на основі дослідження їх рістрегулюючої здатності на рослинах сої, пшениці, льону, огірка та ріпака. Ця закономірність в подальшому може бути використана для розробки на основі N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолу нових регуляторів росту та розвитку рослин.

В кінці розділів дисертації я не побачила повного викладення підсумку власних важливих експериментальних досліджень дисертантки, що впливає на сприйняття того масиву отриманих нею даних, через переплітання з літературними даними. А тому доцільно було б зробити розділ «Узагальнення результатів досліджень», в якому можна було б розставити всі ключові акценти роботи, підвести підсумки і порівняти із літературними даними та підкреслити ключові моменти для лішого сприйняття.

Висновки роботи в основному чітко сформульовані, обґрунтовані та відображають основні результати, отримані дисертанткою. Деякі висновки сприймалися б більш глобально за наявності числових значень та узагальнень. Вважаю, що мета дослідження, сформульована у вступі, була досягнута.

Практично всі ці нові положення, сформульовані дисертантом, отримані і підтвердженні в експериментах з достатньою кількістю вибірок, мають статистичну обробку, що не ставить під сумнів обґрунтованість висновків і положень роботи.

Автореферат відповідає основним науковим положенням та змісту дисертаційної роботи.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації підтвердженні результатами експериментальних досліджень з використанням значної кількості біологічних, фізичних, фізіологічно-біохімічних та статистичних методів досліджень та не викликають сумнівів.

Викладені результати досліджень та сформульовані висновки в цілому не викликають принципових заперечень, але разом з тим є деякі зауваження та побажання:

1. У вступі, на мою думку, бажано було б спочатку акцентувати увагу на актуальності досліджень фундаментальних питань саме синтетичних похідних піримідину п'яти- та шестичленних азагетероциклів, їх синтезі, хімічній структурі та біологічній активності, що вже вивчено, а що потребує дослідження, а вже потім говорити про важливість прикладного аспекту в агропромисловництві. Оскільки робота захищається за спеціальністю біоорганічна хімія.
2. В огляді літератури дисертант досить детально описуєте багатовекторну дію фітогормонів ауксинової і цитокінінової природи, але зовсім не зупиняєтесь на біологічній активності синтетичних похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів, що має бути безпосереднім предметом Ваших дослідження.

ліджень. А що відомо з літератури про властивості цих сполук, яка у них може бути залежність між структурою та активністю і чому саме їх Ви досліджували? Чому у Вас виникла необхідність досліджувати саме ці синтетичні низькомолекулярні сполуки? Чи окрім Вас цим питанням раніше ніхто не займався? В кінці розділу доцільно було б написати невеличкий висновок, що з цих питань уже вивчено і в якій мірі, а що нового Ви збираєтесь досліджувати у даній галузі.

3. У розділі 3 «Результати досліджень та їх обговорення» на початку доцільно було б навести актуальність вивчення біологічної активності синтетичних низькомолекулярних похідних піридину, що відомо, а що Ви збираєтесь робити, а не повторювати методики проведення експериментів, що досить добре описані у розділі 2 «Матеріали і методи». В кінці кожного підрозділу наведені узагальнення власних досліджень доцільно було б порівняти із існуючими літературними даними інших авторів з питань ріст регулюючої активності.
4. На рисунках 3.1, 3.2, 3.3, 3.9, 3.10, 3.12, 3.14 (маса проростків вимірюється в г, а не см, як написано), 3.16, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.25, 3.26, 3.28, 3.30, 3.32. відсутні підписи вісі ординат та одиниці вимірювання показників. На рисунках 3.4, 3.5, 3.8, 3.13, 3.27, 3.31 відсутнє пояснення наведених цифр. На рисунку 3.7. відсутній статистичний аналіз показників довжини гіпокотиля, а показники середньої довжини кореня є статистично недостовірними.
5. Чому у дослідженнях рістрегулюючої активності на різних рослинах фітогормони ауксини і цитокініни застосовували у 10^{-8} - 10^{-9} М, тоді як із літератури відомо, що діапазон їхньої активності коливається в межах 10^{-3} - 10^{-6} М. У яких концентраціях вивчали рістрегулюючу активність похідних синтетичних п'яти- та шестичленних азагетероциклічних сполук чи використовували лише 10^{-8} - 10^{-9} М? Якщо так, то чому?
6. Як можна пояснити аксинову та цитокінінову активності досліджуваних низькомолекулярних похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів, тоді як така гіберелінова практично відсутня.
7. Необхідно було б зробити узагальнення: рістрегулююча здатність скількох синтетичних низькомолекулярних гетероциклічних сполук була досліджена, за якими параметрами, якої конкретно хімічної структури сполуки були найбільш активними, а тому можуть бути рекомендовані для розробки на їх основі нових регуляторів росту рослин.
8. Чи вивчалась Вами стійкість синтетичних низькомолекулярних похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів до зберігання, розкладання в на-

вколишньому середовищі і токсичність для людини, тварин тощо? Що Вам відомо про це із літератури.

Наведені зауваження не є такими, що знижують загальну позитивну оцінку дисертації, яка є завершеною самостійною науковою працею. Оцінюючи дисертаційну роботу Штомпель Олександри Ігорівни "Пошук регуляторів росту рослин серед похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів" в цілому, слід зазначити, що нею отримано важливі результати фундаментальних досліджень взаємозв'язку між хімічною структурою та біологічною активністю синтетичних низькомолекулярних п'яти і шестичленних гетероцикліческих сполук похідних піримідину, піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, ізофлавоноїдів, [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піримідину та N-сульфонілзаміщених 1,3-оксазолу, експериментально показано їхній вплив на морфометричні та біохімічні показники росту і розвитку широкого кола рослин, що дорівнює або перевищує активності традиційних фітогормонів ауксинів і цитокінінів та дає підстави рекомендувати їх для практичного використання в агропромисловому виробництві з метою підвищення урожайів і поліпшення екологічного стану агроценозів.

Дисертація виконана на високому рівні і є логічно завершеним науковим дослідженням. Сукупність отриманих у дисертації результатів являє практичний інтерес для біохіміків і біотехнологів, що займаються створенням принципово нових регуляторів росту для аграрного виробництва.

Отже, вважаю, що дисертаційна робота Штомпель Олександри Ігорівни "Пошук регуляторів росту рослин серед похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів" представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія за актуальністю, обсягом і змістом проведених досліджень, новизною наукових і практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам п. 10 та 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13 р. за № 567 до робіт, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник
відділу загальної та ґрунтової мікробіології
Інституту мікробіології і вірусології
Ім. Д.К. Заболотного НАН України

Л.О. Білявська



Білявської Л.О.
Л.О. (Білявська Л.О.)