

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 58, №1-2, 2005 Химический журнал Армении

УДК 541.64:581.19

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ РАСТЕНИЙ

**Ս. Ս. ՎՈՏԿԱՆՅԱՆ, Ի. Մ. ՄԱՍԿՈՎԱ, Մ. Մ. ՆՈՏՏԵՐ,
Մ. Վ. ԿՅԱԴԻՆԱ և Ե. Կ. ՏՏԱՏՏԱՐԱԿԻՏ**

ЗАО Ереванский НИИ “Пластполимер”, Ереван

Российский химико-технологический университет им.Д.И.Менделеева, Москва

Университет Крита, медицинский факультет, г. Ираклион, Греция

Поступило 25 XI 2004

Рассмотрены последние достижения в области синтеза и свойств фитоактивных полимеров – полимерных производных регуляторов роста и развития растений. Приведены известные методы синтеза полимерных производных регуляторов групп ауксинов, цитокининов, гиббереллинов и различных синтетических регуляторов. Проанализированы обнаруженные факты влияния строения фитоактивных полимеров на скорость гидролитического выделения из них низкомолекулярных регуляторов и корреляции ее с биологической активностью макромолекулярной системы.

Библ. ссылок 88.

Как известно, в настоящее время значительный интерес представляет использование в качестве рострегулирующих препаратов систем, обеспечивающих контролируемое поступление регуляторов роста растений (РРР). При этом эффективность препарата обеспечивается как поступлением активного вещества в течение длительного времени в оптимальных дозах, так и снижением возможности его побочного расходования в результате биodeградации и вымывания. Следует отметить, что в отличие от лекарственных полимеров среди полимерных систем практически отсутствуют полимеры с собственной биологической активностью, активность которых определяется собственно высокомолекулярным строением действующего вещества.

В настоящее время известно два принципиальных подхода к созданию систем, обеспечивающих контролируемое поступление РРР. Первый из них – обеспечение постепенного выделения биологического вещества за счет диффузионных факторов при использовании таких традиционных форм, как таблетки, микро- и макрокапсулы, гранулы,

пленки, мембранные системы и т. п. В то же время этот путь не является эффективным в тех случаях, когда активное вещество в малых дозах должно быть равномерно распределено по большому числу биологических объектов или в значительном объеме.

В этих случаях более эффективным является подход, заключающийся в использовании систем, обеспечивающих контролируемое поступление РРР, в которых активное вещество связано с неким носителем, обычно, полимерным, лабильной химической связью, способной к гидролизу с определенной скоростью, определяемой строением всей системы. При этом особый интерес представляют системы, обладающие растворимостью в воде. Для таких иммобилизованных систем на основе полимерных носителей, содержащих различным путем присоединенные остатки регуляторов роста растений, в 70-х годах было предложено название “фитоактивные полимеры” [1-5]. Выявленные в настоящее время преимущества таких препаратов, в частности, высокая активность при небольших дозах и концентрация, а также удобство их применения в любых формах, позволяют надеяться на их широкое применение.

Последние обзоры в данной области опубликованы более 10 лет назад [6-9]. В то же время за последние годы получен ряд новых данных, касающихся взаимосвязи активности и строения фитоактивных полимеров, что может оказать существенное влияние на создание высокоэффективных препаратов на основе фитоактивных полимеров.

Данный обзор суммирует достижения в этой области.

Строение фитоактивных полимеров

Можно представить несколько принципиальных схем введения остатка регулятора роста и развития растений в полимерную систему гидролитически лабильной связью:

- введение остатка регулятора в основную полимерную цепь;
- присоединение к концевой группе полимерного носителя;
- введение остатка регулятора в виде боковой группы цепи полимерного носителя.

Первые два пути используются значительно реже. Так, введение остатка регулятора в основную цепь полимера предполагает наличие в нем как минимум двух функциональных групп, что имеет место у незначительного числа представителей этой группы биологически активных веществ [10]. С другой стороны, введение в полимер остатка регулятора связыванием его с концевой группой носителя не позволяет получить достаточное содержание активного вещества в препарате, что заведомо приводит к повышению его массовой доли.

Значительно эффективнее введение в полимерную систему остатка регулятора в виде боковой группировки, связанной с полимером носителем гидролизуемой связью. С одной стороны, это позволяет ввести в полимер значительно большую массовую долю регулятора, что позволяет уменьшить расход препарата. С другой стороны, такое строение фитоактивного полимера позволяет достаточно легко регулировать его свойства и скорость выхода активного вещества. Например, введение в полимер дополнительных лиофилизующих групп придает всей системе растворимость в воде, что позволяет равномерно распределить препарат (особенно при его малых дозах) по большому числу биологических объектов, например, семян или черенков.

Исходя из этого можно предположить, что оптимальная модель фитоактивного полимера представляет собой цепь полимера-носителя, содержащую в виде боковой группировки связанный с ней гидролитически лабильной связью остаток регулятора, образующий после гидролитического выделения молекулу регулятора, а также боковую лиофилизующую группу.

В качестве такой группы обычно выступает гидролизуемая группа, образующаяся за счет ковалентного связывания регулятора с полимерным носителем, например, сложная эфирная, амидная, мочевиная, тиомочевинная, уретановая и т.п.

Как показал опыт, связывание регулятора роста и развития растений с полимером ионной, водородной связью или силами межмолекулярного взаимодействия является менее эффективным, поскольку не обеспечивает требуемое пролонгированное выделение активного вещества из системы.

В качестве боковой гидрофилизующей группы могут быть использованы группы, обычно используемые при создании водорастворимых полимерных биологически активных систем – гидроксильная, амидная (например, сополимеры акриламида), циклическая амидная (например, сополимеры N-винилпирролидона), карбоксильная, карбоксилатная и т. п.

Приципы и примеры синтеза фитоактивных полимеров

Рассматривая исторически развитие области фитоактивных полимеров, можно отметить, что она явилась закономерным развитием работ в области иммобилизованных гербицидов. Это связано с рядом причин.

Во-первых, интерес к иммобилизованным формам гербицидов как к возможным источникам реальных препаратов для растениеводства, развивавшийся особенно интенсивно с конца 60-х годов привел к разработке типичных методов их связывания с носителем. В первую очередь это относится к классическим работам Аллана с сотр. [11-14].

Во-вторых, строение многих хорошо известных гербицидов принципиально близко к строению типичных регуляторов роста и развития растений. Например, синтетические карбоксилсодержащие гербициды, относящиеся к группе галоидсодержащих арилоксиалканкарбоновых кислот, близки по строению к регуляторам группы ауксинов (3-индолилуксусной и фенилуксусной кислотам) и, более того, разрабатывались как антагонисты ауксинов.

Наконец, в-третьих, некоторые из соединений, использовавшиеся в качестве гербицидов, при низких концентрациях и дозах могут обладать ростстимулирующей активностью.

Поэтому на начальных стадиях исследований при синтезе полимерных производных некоторых регуляторов роста и развития растений могли быть использованы методы, разработанные для синтеза иммобилизованных гербицидов. Хотя, конечно, в дальнейшем эти методы были усовершенствованы, а синтетические подходы были расширены с учетом специфики строения различных групп регуляторов роста и развития растений.

Практически большинство используемых в настоящее время методов синтеза фитоактивных полимеров относится к двум группам – полимеризации ненасыщенных производных низкомолекулярных регуляторов роста растений и взаимодействию их или их активированных форм с подходящими носителями, обычно полимерными.

К настоящему времени описаны методы синтеза полимерных производных практически всех основных групп регуляторов роста и развития растений – фитогормонов ауксинов, цитокининов и гиббереллинов, продуцентов и предшественников гормонального этилена, ряда прочих природных веществ, обладающих рострегулирующей активностью (например, витаминов, нуклеотидов), различных синтетических аналогов фитогормонов и других синтетических регуляторов роста и развития растений.

Следует отметить, что большинство опубликованных работ, касающихся синтеза фитоактивных полимеров, рассматривает получение полимерных производных регуляторов группы *ауксинов*. Это объясняется относительной простотой строения регуляторов этой группы.

Ауксиноподобной активностью, на практике проявляющейся в стимулировании корне- и каллусообразования, обладают различные арил- и арилоксиалканкарбоновые кислоты. Из растений выделен ряд таких кислот (3-индолилуксусная, фенилуксусная), а также некоторые их производные. Наибольший интерес из их синтетических аналогов имеют 1-нафтилуксусная, 3-индолилмасляная, 2,4-дихлорфеноксиксусная кислоты и некоторые другие. Последняя из этого ряда – 2,4-дихлорфеноксиксусная кислота – обычно используется в качестве

гербицида, однако в условиях контролируемого выделения она проявляет значительную ростстимулирующую активность.

В настоящее время получено значительное число полимерных производных регуляторов данной группы. Это связано с достаточно многочисленными попытками получения препаратов гербицидного действия на основе иммобилизованных на полимерах галоидалкоксикарбоновых кислот [11-17].

В то же время работ по синтезу полимерных форм собственно фитогормональных ауксинов и их ближайших синтетических аналогов опубликовано относительно немного.

В отличие от ненасыщенных соединений арилоксиалканкарбоновых кислот [16-20], ненасыщенные производные указанных выше арилалканкарбоновых кислот полимеризуются труднее, что показано на примере винилового эфира 2-нафтилуксусной кислоты [21]. С другой стороны, такие ненасыщенные соединения достаточно легко вступают в сополимеризацию [22,23].

Несмотря на то, что описан ряд методов получения различных ненасыщенных производных карбоновых кислот ауксиновой группы [22,24,25], более перспективным методом синтеза полимерных производных таких биологически активных карбоновых кислот является использование реакций боковых групп полимерных носителей.

На начальных этапах для синтеза полимерных производных ауксинов широко использовалась реакция ацилирования гидроксилсодержащих полимеров (поливинилового спирта, различных полисахаридов и ряда других полимеров) активированными производными кислот, например, хлорангидридами [21,24,27] или непосредственно кислотами [28]. Однако не для всех карбоновых кислот этой группы получение хлорангидридов и других активированных производных является легко реализуемым процессом. В частности, это относится к карбоновым кислотам индольного ряда, интенсивно осмоляющимся в присутствии хлорирующих агентов. Поэтому перспективными представляются методы синтеза, в которых используется реакционноспособные носители, позволяющие вводить в реакцию непосредственно биологически активные кислоты или их соли.

Например, полимерные эфиры широкого ряда ауксинов получены их реакцией в среде амидных растворителей с эпоксидсодержащими носителями, содержащими звенья глицидилметакрилата или аллилглицидилового эфира [29-33].

Полимерные эфиры кислот ауксиновой группы легко могут быть получены реакцией в среде диметилсульфоксида солей кислот с полимерными носителями, содержащими активированные галоидалкильные группы, например, звенья хлорметилстирола, винил-2-хлорэтилового эфира, N-хлорметилмалеимида и т.п. [34-37] (схема 1).

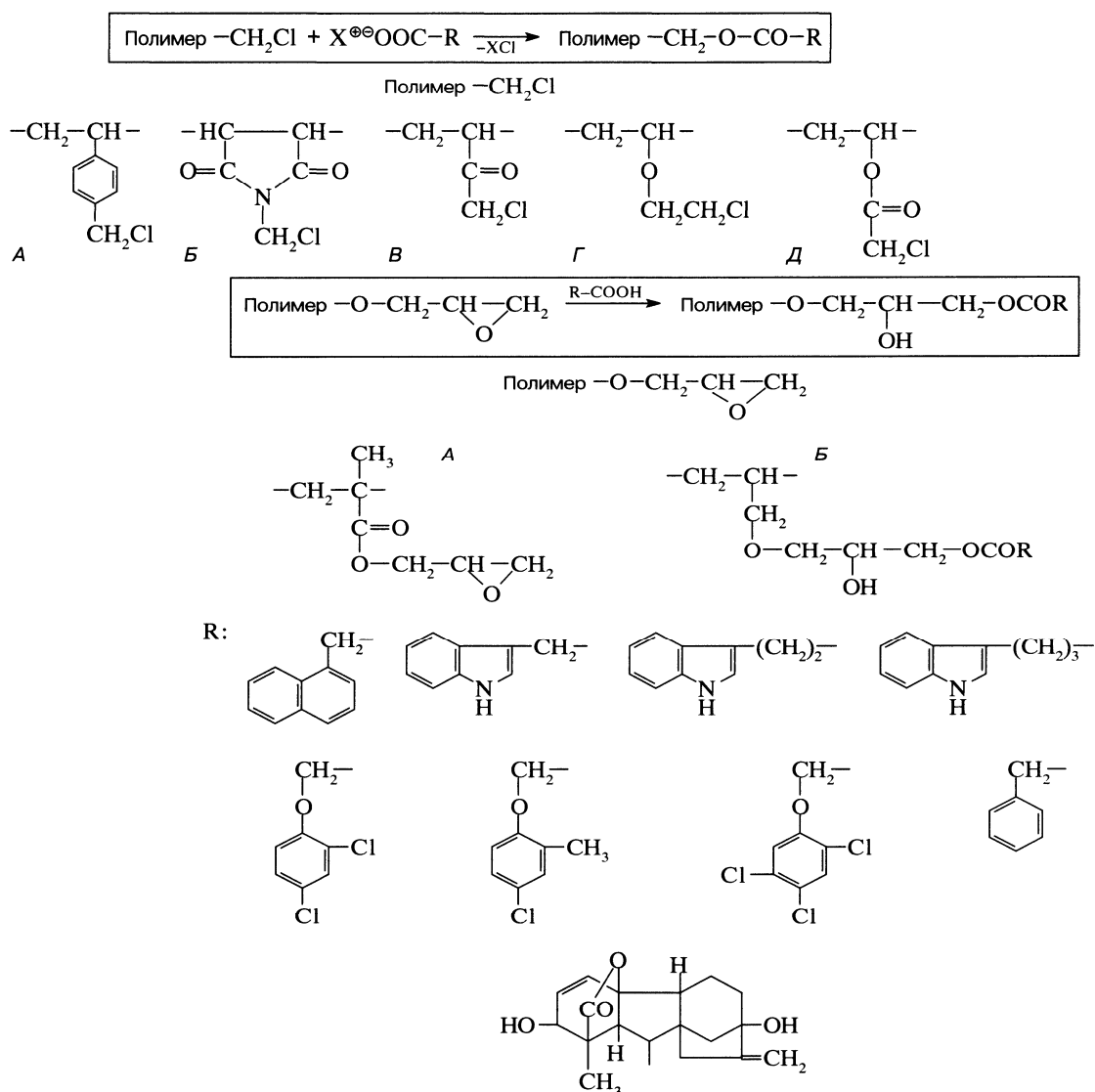


Схема 1. А-Д – типы звеньев полимерных носителей

Следует отметить, что реакции получения полимерных производных ауксинов с использованием различных реакционноспособных носителей явились удобным примером исследования осложненных реакций полимеров, когда наблюдается значительное изменение эффективных констант скоростей реакций. Например, при введении остатков арилалканкарбоновых кислот в полярные полимерные носители при проведении реакции в полярных растворителях уже на начальных стадиях процессов наблюдалось резкое уменьшение значений эффективных констант скоростей реакций, что объяснялось уплотнением макромолекулярного клубка полимерной системы и ассоциацией

макромолекул с введением в полярную макромолекулу объемных неполярных заместителей [27,37,38].

Подобные методы используются и для синтеза полимерных производных гибберелловой кислоты – наиболее известного представителя регуляторов группы *гиббереллинов*. Так, для синтеза полимерных эфиров гибберелловой кислоты были использованы эпоксидсодержащие полимерные носители – полиглицидилметакрилат (в этом случае были получены не растворимые в воде полимеры) и сополимеры аллилглицидилового эфира с N-винилпирролидоном (полимерные производные растворимы в воде) [39]. Растворимые в воде полимерные эфиры гибберелловой кислоты были получены и реакцией гиббереллата калия с сополимером акриламида и винил-2-хлорэтилового эфира [8]. Описаны полимерные производные гибберелловой кислоты, полученные с участием оловоорганических полимеров [40,41].

Реакции с полимерными реакционноспособными носителями использовались и при синтезе полимерных производных регуляторов группы *цитокининов*. Цитокининовой активностью обладают некоторые 6-N-замещенные аденины и некоторые другие соединения, например, природные цитокинины 6-N-(2-фурилметил)аденин (кинетин) и 6-N-(3-метил-2-бутенил)аденин (зеатин), а также их синтетический аналог 6-N-бензиладенин (схема 2).

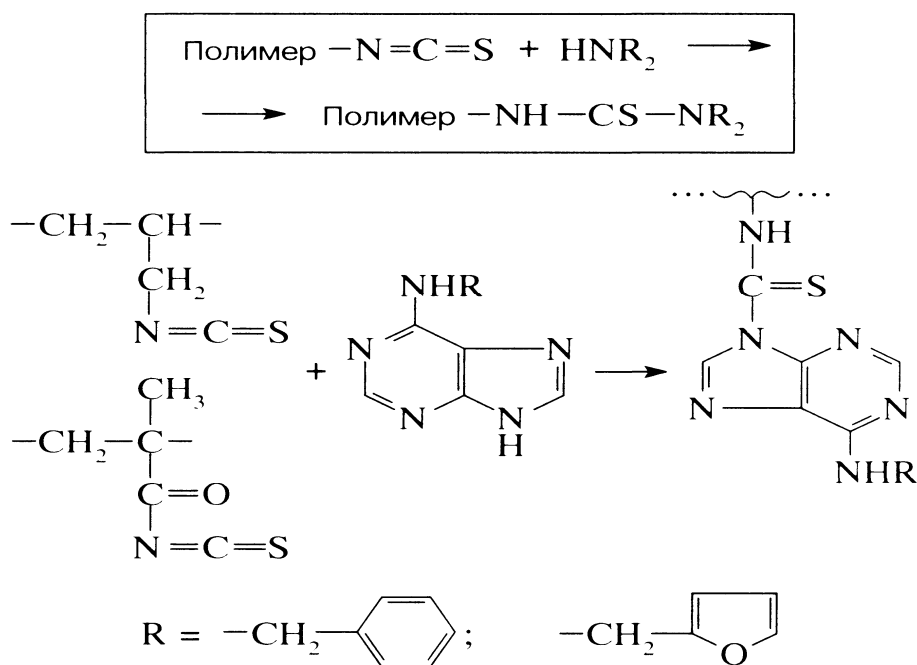


Схема 2

При реакции этих соединений с полисахаридами (целлюлоза, крахмал), содержащими хлорформатные группы, были получены

полимеры, в которых остаток активного вещества связан с макромолекулярной цепью карбаматными группами [42,43]. В качестве носителей для иммобилизации цитокининов были успешно использованы полимеры, содержащие изотиоцианатные и ацилизотиоцианатные группы. В частности, в этом случае реакцию низкомолекулярных цитокининов проводили с сополимером N-винилпирролидона и аллилизотиоцианата [44, 45].

Цитокининовой активностью обладали полимерные производные 6-N-(2,3-дигидроксипропил)аденина, полученные реакцией этого соединения с сополимером N-винилпирролидона и *л*-аллилоксибензальдегида, и полимерные производные аденозинфосфатов, полученные их реакцией с полиглицидилметакрилатом [46].

Серия работ была посвящена иммобилизации на полимерах связыванием с носителем различными типами связи предшественника фитогормонального этилена 1-амино-1-циклопропанкарбоновой кислоты. В этих исследованиях рассматривались полимеры, содержащие в боковой цепи остатки кислоты, связанные по аминогруппе с полимерной цепью амидной, имидной и карбаматной группами [47,48](схема 3).

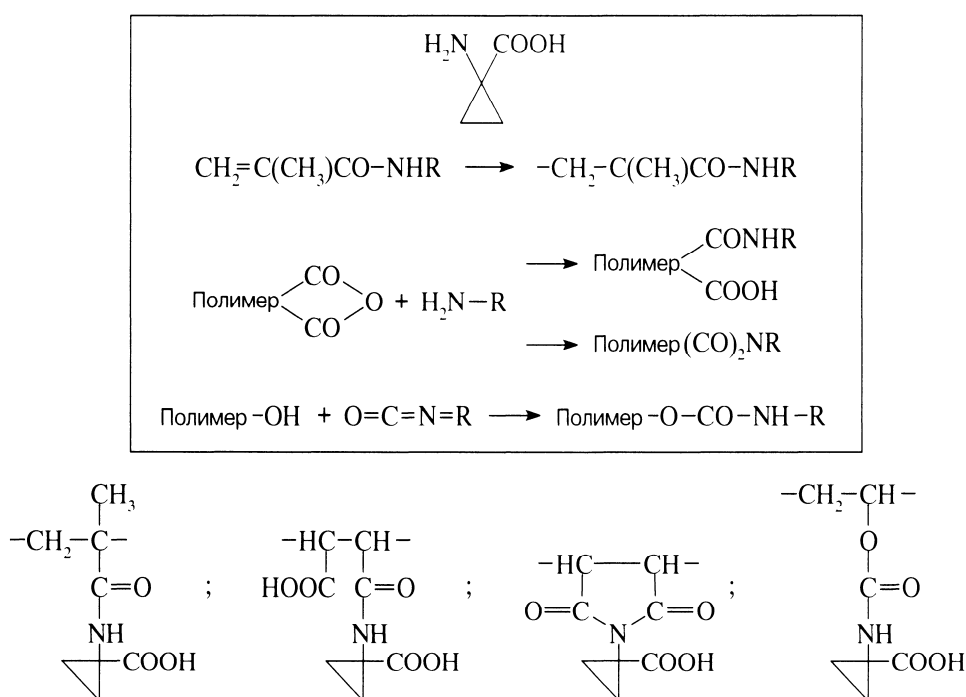


Схема 3

Из других полимерных производных различных соединений, проявлявших рострегулирующую активность по отношению к растениям, в которых остаток регулятора введен в полимер в виде боковой груп-

пировки, описаны полимерные производные фузикоцина [8], янтарной [49] сорбиновой [50] и никотиновой [51,52] кислот, гамма-пиперида [53], N,N-диметилгидразида янтарной кислоты [54], 5-этил-5-гидроксиметил-2(фурил-2)-1,3-диоксана [8], N-окиси алкалоида лутидина [8], биологически активных карбаматов [55].

Гидролиз фитоактивных полимеров

Как видно, опубликовано значительное число работ, касающихся синтеза полимеров, обладающих потенциальной способностью к регулированию роста и развития растений. Однако в большинстве случаев в них был только зафиксирован факт синтеза полимера определенного строения, и полученные полимерные системы были изучены недостаточно. В частности, это относится к исследованию гидролитического выделения активного вещества из иммобилизованной системы и, особенно, влияния строения фитоактивного полимера на скорость гидролиза. В то же время именно выделяющийся из полимера низкомолекулярный регулятор определяет наличие активности у фитоактивных полимеров, что указывает на важность исследования этого процесса.

Скорость гидролиза фитоактивных полимеров в реальных условиях, т.е. после обработки ими биологического объекта (семян, черенков листьев, целых растений), не исследовалась, что, возможно, связано с трудностями определения небольших количеств регулятора, поступившего в живой организм, особенно на начальных стадиях процесса.

С другой стороны, отдельные исследования, проведенные в модельных условиях *in vitro* в 80-х и начале 90-х годов, позволили выявить ряд особенностей строения фитоактивных полимеров, влияющих на гидролитическое выделение из них низкомолекулярного регулятора.

Например, в случае водорастворимых и водонабухающих эфиров 1-нафтилуксусной, 2,4-дихлорфеноксиксусной и 2-метил-4-хлорфеноксиксусной кислот скорость гидролиза повышалась при увеличении длины бокового спейсера между макромолекулярной цепью и остатком регулятора [23,24]. В случае сополимеров акриламида и 2-гидроксиэтилакрилатного, 2-гидроксиэтилметакрилатного и 4-гидроксибутилакрилатного эфиров 1-нафтилуксусной и 3-индолилуксусной кислот гидролиз может протекать как по сложной эфирной группе, связывающей с полимерной системой остаток кислоты, так и по сложной эфирной группе между основной полимерной цепью и боковым спейсером. В последнем случае при гидролизе выделяются моноэфиры кислот и этиленгликоля или 1,4-бутандиола [23]. Для различных водорастворимых и гидрофильных полимерных эфиров ауксинов была выявлена общая тенденция снижения скорости гидролиза с повышением молекулярной

массы полимера и увеличением количества введенных в него боковых гидрофобных заместителей [23,56,57]. Для полимерных производных 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты скорость гидролиза зависела от типа функциональной группы, связывающей остаток кислоты с полимером [41].

Более поздние систематические исследования гидролиза полимерных эфиров ряда ауксинов позволили подтвердить характер влияния ряда особенностей строения полимеров на значение эффективной скорости гидролиза, рассчитанной для начальных стадий процесса. Так, было показано, что эффективная константа скорости гидролиза повышается при увеличении силы кислоты (водорастворимые эфиры сополимера акриламида и моновинилэтиленгликоля и 2,4-дихлорфеноксисукусной, 1-нафтилукусной, 2-нафтоксисукусной, 3-индолилукусной кислот).

Для водорастворимых поливиниловых эфиров 2,4-дихлорфеноксисукусной и 1-нафтилукусной кислот константа несколько снижалась при увеличении молекулярной массы до (20 тыс. Затем повышение молекулярной массы в значительной мере не сказывалось. С другой стороны, очень сильное влияние на значение константы оказывало количество введенных в поливиниловый спирт ароматических заместителей. В этом случае эффективная константа скорости гидролиза резко снижалась уже при введении нескольких мольных процентов заместителей [58-63].

Как было показано, существенное влияние на скорость гидролиза в водном растворе количества введенных в полимер боковых гидрофобных остатков регулятора сказывается как через уплотнение макромолекулярного клубка, так и ассоциацию макромолекул, содержащих гидрофобные фрагменты в водном растворе [38,60,61].

Особенности биологической активности и ее корреляция со строением фитоактивных полимеров

Сведения, касающиеся особенностей биологической активности фитоактивных полимеров по сравнению с низкомолекулярными регуляторами и ее корреляции с химическим строением фитоактивных полимеров, пока ограничены. Однако уже в первых работах по исследованию биологической активности полимерных производных фитоактивных полимеров было установлено, что во многих случаях при переходе к полимерной форме наблюдается смещение зоны стимулирующей концентрации в область их более высоких значений и расширение ее. Иногда ингибирования не наблюдалось даже при достаточно высоких концентрациях, при которых в случае низкомолекулярного регулятора имеет место значительная передозировка [39,42,43,62,64-67].

Позднее была показана непосредственная взаимосвязь скорости гидролиза в условиях *in vitro* и биологической активности фитоактивных полимеров. Так, на примере различных эфиров 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты было выяснено, что при высоких константах скорости гидролиза зависимость активности полимера (тест на удлинение coleoptiles пшеницы и ячменя) от концентрации не отличалась от таковой для низкомолекулярной кислоты. При этом в этом случае при высоких концентрациях наблюдалось активное ингибирование. Если константы скорости гидролиза были невысоки, то полимер не проявлял активность или она была незначительна. И наконец, при определенных промежуточных значениях констант скорости реакции наблюдался эффект стимулирования во всем исследованном диапазоне концентраций, а тенденция ингибирования отсутствовала. Более того, было установлено, что при синтезе полимеров, для которых определяемые константы скорости гидролиза укладываются в этот оптимальный диапазон, концентрационная зависимость активности показывает наличие активности в широком диапазоне концентраций и отсутствие ингибирования [59,60,68-72].

Возможность практического использования фитоактивных полимеров

В литературе описаны примеры использования фитоактивных полимеров различного строения для стимулирования различных сторон развития растений [7,10,75,76]. В частности, перспективным представляется их локальное применение как средств для обработки семян и черенков [26,73,74]. Привлекают внимание примеры, в которых описано использование фитоактивных полимеров для повышения устойчивости растений к стрессовым условиям, например, засолению почвы [26,25,77], действию отрицательных температур [78,79], дефициту влаги [80-87].

Таким образом, к настоящему времени разработаны доступные методы синтеза полимерных производных регуляторов роста и развития растений различных групп, в которых остаток регулятора связан с основной полимерной цепью гидролитически лабильной химической связью, представляющих собой типичные формы с контролируемым выделением биоактивного вещества (фитоактивных полимеров). Имеющиеся данные открывают подходы к прогнозированию скорости выделения низкомолекулярного регулятора и уровню активности в зависимости от химического строения полимера. Описанные в литературе примеры практического применения фитоактивных полимеров позволяют рассматривать их как основу для создания эффективных препаратов для растениеводства.

ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ ԲՈՒՅՍԵՐԻ ՀԱՄԱՐ

Պ. Ս. ՈՍԿԱՆՅԱՆ, Ի. Մ. ՇԱՇԿՈՎԱ, Մ. Մ. ԼՈՏՏԵՐ,
Մ. Վ. ԿԼՅԱԳԻՆԱ և Ե. Կ. ՑԱՅԱՐԱԿԻՍ

Քննարկված են ֆիտոակտիվ պոլիմերների սինթեզի բնագավառում վերջին նվաճումները և պոլիմերային ածանցյալների հատկությունները, որպես բույսերի աճի և զարգացման կարգավորիչներ: Բերված են աուկսինների, ցիտոկինների, հիբերելլինների և տարբեր սինթետիկ խմբերին պատկանող պոլիմերային ածանցյալների, որպես կարգավորիչներ, սինթեզի հայտնի մեթոդները, որոնցում կարգավորիչի մնացորդը կապված է հիմնական պոլիմերային շղթային հիդրոլիտիկ անկայուն քիմիական կապով և իրենից ներկայացնում է կենսաբանորեն ակտիվ նյութի (ֆիտոակտիվ պոլիմերների) վերահսկվող առաջացման տիպիկ ձև: Վերլուծված են ֆիտոակտիվ պոլիմերների կառուցվածքի ազդեցությունը նրանցից ցածր մոլեկուլյար կշռով կարգավորիչների հիդրոլիտիկ անջատման արագության վրա ու նրանց հարաբերակցությունը կենսաբանորեն ակտիվ մակրոմոլեկուլյար համակարգերում: Նշված է, որ գրականության մեջ նկարագրված ֆիտոակտիվ պոլիմերների գործնական կիրառման օրինակները թույլ են տալիս դիտել նրանց որպես հիմք բուսաբուծության համար անհրաժեշտ և արդյունավետ պատրաստուկների ստեղծման գործում:

BIOACTIVE POLYMERS FOR PLANTS

P. S. VOSKANYAN, I. M. SHASHKOVA, M. M. LOTTER,
M. V. KLYAGINA and E. K. TZATZARAKIS

It is considered the latest achievements in the field of synthesis and properties of phytoactive polymers – the polymeric derivatives of plant growth and development regulators. It is given the known methods of the synthesis of polymeric derivatives of plant growth regulators of the auxin, cytokinin, gibberiline groups and various synthetic regulators, where the regulator residue is linked to the main chain by a hydrolytic labile chemical bond and represents the typical forms of controlled release the bioactive substances (phytoactive polymers). It is analysed the discovered facts of the structure influence of phytoactive polymers on the rate of hydrolytic release the low-molecular weight regulators and correlation it with the biological activity of macromolecular system. It is noticed, that the described in literature examples of practical utilization of phytoactive polymers allow to consider them as a base for creating efficient products for plant growth.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Shtilman M.I.* (1977). Proc. of VI Intern.Symp. „Polymers-77“. Varna, 1977, p.66.
- [2] *Коршак В.В., Штильман М.И.* Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М., Наука, 1984, 261 с.
- [3] *Shtilman M.I.* 31st Macromol. Symp. IUPAC. Merseburg, 1987, v.VIII, p.269.
- [4] *Shtilman M.I.* 16th Intern.Symp. on Contr.Release of bioact.mater. Chicago, 1988, CRS, p.110.
- [5] *Shtilman M. I., Shashkova I.M., Yarmish M. Yu., Kornakov M. Ya.* X Anniver. Symp. „Polymers-89“. Varna, 1989, p.399.
- [6] *Shtilman M.I.* Immobilization on polymers. VSP: Utrecht-Tokyo, 1993, 479p.
- [7] *Tsatsakis A.M., Shtilman M.I.* // Plant Growth Regulation, 1993, v.14, №1, p.69.
- [8] *Штильман М.И.* // Высокомолекулярное соединение, Сер. В, 1995, т.37, №5, с.902.

- [9] *Tsatsakis A.M., Shtilman M.I.* // Plant morphogenesis, Eds.K.Angelakis and Tran Thah Van, Plenum.Publ Co. New-York – London, 1993, p.255.
- [10] *Manolova N., Ignatova M., Sepulchre M., Spassky N., Rahskov I.* In: Int.Symp. on Polycondensation "Polycondensation'96", 1996, p.209.
- [11] *Allan G.G., Chopra C.S., Neogi A.N., Wilkins R.M.* // Nature, 1971, v. 237, p. 349.
- [12] *Allan G.G., Beer J.W., Cousin M.J., Mikels R.A.* // In: A.F.Kydonieus, Controlled Release Technologies. CRC prec Inc, BocaRaton, Florida, 1980.
- [13] *Allan G.G., Chopra C.S., Neogi A.N., Wilkins R.M.* // Tappi, 1971, v. 51, p. 1293.
- [14] *Allan G.G., Chopra C.S. and Friedhoff J.F.* // Chem. Technol., 1973, v. 3, p. 171.
- [15] *McCormick C.L., Anderson K.W., Hutchinson B.H.* // J.Macromol. Sci. Chem., 1983, C22, p.57.
- [16] *Harris F.M., Post L.K.* // ACS Polym.Prepr., 1975, v. 16, p. 622.
- [17] *Harris F.W., Dykes M.R., Baker J.A., Alabaugh A.E.* ACS Symp.Ser., Controlled Release Pestic. Symp 53, 1977, p. 102.
- [18] *Georgieva M.P., Georgieva E.* // Angew Macromol Chem., 1978, v. 66, p.1.
- [19] *Akelah A., Selim A.* // Chimica el industria, 1987, v. 69, p. 62.
- [20] *Issa R., Akelah A., Rehab A., Solaro R., Chielini E.* // J.Contr.Rel., 1990, v. 13, p.1.
- [21] *Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В., Минченко И.Э.* // Высокомол. соединения, сер. А., 1980, т.22, №5, с.982.
- [22] *McCormick C.L., Kim Ki Soo* // J.Contr.Rel., 1988, v. 7, p.101.
- [23] *McCormick C.L., Kim Ki Soo, Ezzell S.A.* // J.Contr.Rel., 1988, v. 7, p.109.
- [24] *Rehab A., Akelah A., Issa R., Solaro R., Shielini E.* // J.Contr.Rel., 1991, v.17, №2, p.113.
- [25] Eur.Pat. N. 0609638A1, EPO Bulletin 94/32, 10.08.94, Int.Cl. 5 A01N25/10, Appl. N.93600016.5, 1993.
- [26] *Kirdar E., Allahverdiev S.* // Acta Agricult. Scandinavica, Sect. B, 2003, v. 53, №4, p.200.
- [27] *Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В., Бестужева Т.А.* // Высокомол. соединения, сер. Б, 1977, т.19, №10, с.734.
- [28] *Manolova N., Ignatova M., Sepulchre M., Spassky N., Rahskov I.* In: Int.Symp. on Polycondensation "Polycondensation'96", 1996, p.209.
- [29] *Коршак В.В., Штильман М.И., Мехтиев А.Х., Малышева Л.И.* // Высокомол. соединения, сер. Б, 1978, т. 20, №4, с. 243.
- [30] *Коршак В.В., Штильман М.И., Мехтиев А.Х., Помазанова А.М.* // Высокомол. соединения, сер. А, 1979, т. 21, №1, с.42.
- [31] *Коршак В.В., Штильман М.И., Восканян П.С., Денисова Л.А., Зарезова Г.Н.* // ДАН СССР, 1982, т.266, №2, с.367.
- [32] *Коршак В.В., Штильман М.И., Сапунов В.Н., Восканян П.С., Саркисян М.Б., Селиванова И.М.* // Высокомол. соединения, сер. Б, 1986, т. 28, №3, с. 525.
- [33] *Коршак В.В., Штильман М.И., Восканян П.С., Саркисян М.Б., Селиванова И.М.* // Высокомол. соединения, сер. Б, 1985, т.27, №7, с.513.
- [34] *Jakubke H.-B., Bush E.* // Zeitschrift fur Chem., 1973, v.13, №3, p.105.
- [35] *Коршак В.В., Штильман М.И., Крамар В.В., Лялюшко Н.С., Ярошенко И.В.* // Высокомол. соединения, сер. Б, 1980, т.22, №10, с. 791.
- [36] *Штильман М.И., Саркисян М.Б., Tsatsakis A.M., Michalodimirakis E.N., Dais Ph.* // Высокомол. соединения, сер. А, 1995, т.37, №1, с.29.
- [37] *Штильман М.И., Саркисян М.Б., Тсатсакис А.М., Скуратов Н.А.* // Изв. вузов. Химия и хим.техн., 1993, т.36, №1, с.42.
- [38] *Rizos A.K., Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Brown W.* // Polymer, 1998, v.39, №8-9, p.1753.

- [39] Муромцев Г.С., Штильман М.И., Павлова З.М., Зарезова Г.Н. // Физиология и биохимия культурн. растений, 1990, т.22, №1, с. 55.
- [40] Stewart H.H., Carraher C.E., Soldani W.J., Recklenber L., Miao S.L. // In: Metal Containing Polymeric Materials, Charles V. Pitman, eds. Plenum Press, 1996.
- [41] Carraher C.E., Stewart H.H. In: Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems, Ian McCulloch and Shalaby W. Shalaby, eds, Plenum Press, 1998.
- [42] Bitner S., Perry I., Knobler Y. // Phytochemistry, 1977, v.16, №3, p.305.
- [43] Bitner S., Perry I., Knobler Y. // Chem. Ind., 1979, v.61, №4, p.291.
- [44] Коршак В.В., Штильман М.И., Тарасов В.Н., Лившиц А.Я., Селиванова И.М. // Изв. вузов. Химия и хим.технол., 1983, т.26, №4, с.502.
- [45] Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Shashkova I.M., Yurchenko S.V. 25th Intern.Symp.on Contr.Release of Bioact. Materials, Las-Vegas, 1998, CRS, p.5428.
- [46] Коршак В.В., Штильман М.И., Тарасов В.Н. // Высокомол. соединения, сер. Б, 1981, т.23, №9, с.715.
- [47] Романовская О.И., Штильман М.И., Курушина Н.В., Корнаков М.Я. // Изв. АН Лат.ССР, 1986, №4, с. 36.
- [48] Штильман М.И., Корнаков М.Я., Тсатсакис А.М., Курушина Н.В., Залукаева Т. // Высокомол. соединения, сер. А, 1992, т.34, №10, с.17.
- [49] Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В., Кравченко Ю.А. // Высокомол. соединения, сер. Б, 1976, т.18, №11, с.856.
- [50] Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В. // Высокомол. соединения, сер. Б, 1977, т.19, №3, с.234.
- [51] Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В. // Изв. вузов, Химия и хим. технол., 1982, т.25, №8, с. 984.
- [52] Коршак В.В., Штильман М.И., Мехтиев А.Х., Восканян П.С. // Изв. вузов Химия и хим. технол., 1981, т.24, №4, с.479.
- [53] Muhamedova R.F., Zhubanov B.A., Boiko G.I., Shtilman M.I., Bratunec A. Xth Anniversary Symposium "Polymers'89". Sofia, 1989, p.399.
- [54] Georgieva E.S., Georgieva M.P., Karanov E. // Dokl.Bulg.Sci., 1977, v.30, №11, p.1597.
- [55] Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Chimishkyan A.L., Schepens P.J., Tevlin A.B. Proc. 21th Int.Soc.Contr. Release of Bioactive Mater. Nice, 1994, p.847.
- [56] Тсатсакис А.М., Штильман М.И., Шашкова И.М. // Высокомол.соединения., сер. Б, 1992, т.34, №11, с.32.
- [57] Tsatsakis A.M., Paritsis C.N., Shtilman M.I., Shashkova I.M., Alegakis Th., Roubelakis-Angelakis K.A. // Plant growth regulation, 1995, v.17, №2, p.167.
- [58] Штильман М.И., Tsatsakis A.M., Хачанян А.А., Восканян П.С., Selala M., Шашкова И.М. // Высокомол.соединения., сер. Б, 1996, т.38, №6, с.1076.
- [59] Штильман М.И., Tsatsakis A.M., Vlahos J.C., Хачанян А.А., Dragassaki M., Восканян П.С., Шашкова И.М. // Высокомол. соединения., сер. А, 1997, т.39, №11, с.1761.
- [60] Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Alegakis A.K., Voskanyan P.S., Shashkova I.M., Rizos A.K., Krambovitis E. // J. Mater. Sci., 2002, v.37, №21, p.4677.
- [61] Rizos A.K., Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Brown W. // Polymer, 1998, v.39, №39, p.4729.
- [62] Штильман М.И., Восканян П.С., Кабанов В.В., Кошелев Ю.П., Саркисян М.Б., Денисова Л.А. // РЖХим., 1985, 21, т 374 (депон.рукопись №5498-85).
- [63] Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Shashkova I.M., Paritsis K.N. Proc.of 19th Int. Soc.Contr.Release of Bioactive Mater., Orlando, 1992, p.1253.
- [64] Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Hachyanyan A.A., Voskanyan P.S., Shashkova I. Proc. Int. Soc. Contr. Release of Bioactive Mater. Seattle, 1995, p. 365.
- [65] Paritsis K.N., Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Angelakis K.A., Shashkova I.M., Michalodimitrakis E. Proc.Intern.Conf.on Plant Morphogenesis, Iraklion, 1992, p.139.

- [66] *Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Dais P., Shashkova I.M., Alegakis Th.* 17th Intern.Symp. on Contr. Release of bioact.mater., Reno, 1990, p. 67.
- [67] *Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Paritsis K., Dais P., Shashkova I.M., Tsakalov A.* Proc. 20th Int.Soc.Contr.Release of Bioactive Mater., Washington, 1993, p. 210.
- [68] *Штильман М.И., Тсатсакис А.М., Влахос Дж., Драгасаки М., Шашкова И.М., Лоттер М.М.* // Физиология растений, 1998, т. 45, №1, с.108.
- [69] *Shtilman M.I., Tsatsakis A.M.* III Europ.Symp.on Polym., Varna, 1989, p.61.
- [70] *Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Michalodimitrakis E., Shashkova I.M., Kornakov M.Ya., Yarmish M.Yu.* 18th Intern. Symp. on Contr.Release of Bioact.Mater., Amsterdam, 1991, p.605.
- [71] *Shtilman M.I., Tzatzarakis M., Vlahos J.C., Shashkova I.M., Dragasaki M., Tsatsakis A.M.* Proc.22th Int. Soc.Contr.Release of Bioactive Mater., Kyoto, 1996, p.33.
- [72] *Shtilman M.I., Tsatsakis A.M., Vlahos J., Hachanyan A.A., Voskanyan P.S., Dragassaki M., Shashkova I.M.* 24th Intern. Symp.on Contr.Release of Bioact. Materials, Stockholm, 1997, p.729.
- [73] *Vlachakis I., Shtilman M.I., Shashkova I.M., Tsatsakis A.M., Kalogridi A.* // Progress Agr.et Viticole, v.34, №20, p.439.
- [74] *Kornakov M.Ya., Shtilman M.I., Tsakalov A., Zalukaeva T.P., Vlahakis J.* Proc. 20th Int.Soc.Contr.Release of Bioactive Mater., Washington, 1993, p.400.
- [75] *Tsatsakis A.M., Shtilman M.I., Angelakis K.A., Shashkova I.M.* 2 Congress in Chem.of Greece and Cyprous. Athenes, 1990, p. 155.
- [76] *Shtilman M.I., Allahverdiev S.R., Tsatsakis A.M., Grigoryuk I.O., Voskanyan P.S., Shashkova I.M., Sadovskii S.N.* IXth International Symposium on Biomedical Science and Technology, Kemer-Antalya, 2002, p.47.
- [77] *Allahverdiev S., Shtilman M., Sultanova S., Zeinalova E., Rasulova D., Halilova H.* XIII National Biochemistry Congress of Turkish Biochemical Society Antalya, 1996, p.612.
- [78] *Кузина Г.В., Карникова Л.Д., Штильман М.И., Калинина Г.А., Трунова Т.И.* // Физиология растений, 1986, т.33, №3, с. 547.
- [79] *Трунова Н.И., Бочарова М.А., Кузина Г.В., Карникова Л.Г. Калинина Г.А., Штильман М.И., Антипов М.В., Коршак В.В.* // ДАН СССР, 1986, т.286, №2, с. 508.
- [80] *Мануильская С.В., Григорюк И.П., Михно А.И., Штильман М.И., Коршак В.В.* // ДАН СССР, 1988, т.298, №6, с. 1513.
- [81] *Григорюк И.П., Шматько И.Г., Штильман М.И., Кириченко В.П., Коршак В.В.* // Физиология и биохимия культурн.растений, 1990, т.22, №1, с. 59.
- [82] *Григорюк И.П., Курик М.М., Шматько И.Г., Мануильский В.Д., Штильман М.И.* // Физиология и биохимия культурн.растений, 1990, т. 22, №3, с. 211.
- [83] *Григорюк И.П., Савинский С.В., Ткачев В.И., Гуляев В.И., Шматько И.Г., Штильман М.И.* // Докл. Укр.АН, 1991, №2, с. 141.
- [84] *Grigoryuk I.A., Shmat'ko I.G., Shtilman M.I., Antipov M.V., Yarmish M.Yu.* Int.Symp.on Plant Growht Regul. Bulgaria, Smolyan, 1986, p.61.
- [85] *Григорюк И.П., Шматько И.Г., Кириченко В.П., Ткачев В.И., Штильман М.И.* // Физиология и биохимия культурн. растений, 1996, т.28, №5-6, с. 343.
- [86] *Grigoryuk I.P., Shmatko I.G., Kirichenko V.P., Tkachev V.I., Shtilman M.I.* // Physiol. Biochem. Cult. Plants, 1996, v.28, №5-6, p.343.
- [87] *Grygoryuk, I.P.* The XXXIst Annual meeting of ESNA Greece, Crete, Hany, 2001, p.117.
- [88] *Grigoriuk I.P., Nyzhnyk T.P., Myts'ko V.M., Boitseshina N.I., Shtilman M.I.* // Ukrainian Botanical Journal, 2001, v.58, №4, p. 430.