УДК 547.541.2. DOI: 10.69537/VKNIIRAN.2025.22.3.015

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИНОРБОРНЕНЫ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

© Гасанов Ариф Гасан оглу (a), Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглу (a)
Аюбов Ильгар Гаджи оглу (a), Абдуллаева Ляман Эмин гызы (a),
Мамедова Ирада Мамед гызы (a), Салманова Чимназ Кафар гызы (a)

(a) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана

Аннотация. Полинорборнены представляют собой класс полимеров, полученных на основе норборнен-содержащих мономеров. Они известны своими уникальными свойствами, включая высокие температуры стеклования, высокий показатель преломления и хорошую термостойкость. Эти полимеры синтезируются посредством метатезисной полимеризации с раскрытием цикла (ROMP) или полимеризации винилового присоединения. Полинорборнены находят применение в различных областях, таких как оптическая, резино-техническая и топливная промышленность, благодаря своим настраиваемым свойствам. Модифицируя структуру полимера различными заместителями, можно регулировать такие свойства, как проницаемость, селективность проницаемости и растворимость для конкретных применений. С другой стороны, хорошая химическая стабильность делает их пригодными для различных химических сред, включая топливные элементы и мембраны. Однако, еще одним важным направлением применения полинорборненов связана с наличием высокой биологической активности у этих соединений. Полинорборнены могут принимать участие в различных функциях, в частности, нацеливание на клетки (включение целевых пептидов) обеспечивает специфическую клеточную адгезию и взаимодействие, доставка лекарств (их используют в качестве носителей для терапевтических агентов, включая белки, пептиды и малые молекулы), их применяют в процессах визуализации и биовизуализации, а также иммуномодуляции (их можно разрабатывать для модуляции иммунных реакций, потенциально снижая иммуногенность или вызывая специфические иммунные реакции), в тканевой инженерии (их включают в каркасы для регенерации тканей, обеспечивая биоактивную среду для роста и дифференциации клеток). В связи с этим, полинорборнены вызывают большой как научный, так и практический интерес с точки зрения фармакохимии и фармакологии. В представленной работе нами рассмотрены наиболее важные результаты исследований в области применения полинорборненов в медицинской химии.

***Ключевые слова*:** полимерные материалы, мономеры, полинорборнены, винилоговая полимеризация, аддитивная полимеризация.

BIOLOGICALLY ACTIVE POLYNORBORNENE: PHARMACOLOGICAL SIGNIFICANCE AND PROSPECTS OF APPLICATION

© Gasanov Arif Gasan (a), Mammadbayli Eldar Huseynqulu (a), Ayyubov Ilqar Hadji (a), Abdullayeva Laman Emin (a), Mammadova Irada Mammad (a), Salmanova Chimnaz Qafar (a)

(a) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education of Azerbaijan doctor of biological sciences

Abstract. Polynorbornenes are a class of polymers derived from norbornene-containing monomers. They are known for their unique properties including high glass transition temperatures, high refractive index, and good thermal stability. These polymers are synthesized via ring-opening metathesis polymerization (ROMP) or vinyl addition polymerization. Polynorbornenes find application in various fields such as optical, rubber, and fuel industries due to their tunable properties. By modifying the polymer structure with various substituents, properties such as permeability, permeability selectivity, and solubility can be tuned for specific applications. On the other hand, good chemical stability makes them suitable for various chemical environments including fuel cells and membranes. However, another important application of polynorbornenes is associated with the presence of high biological activity in these compounds. Polynorbornenes can participate in various functions, in particular, cell targeting (incorporation of target peptides) provides specific cellular adhesion and interaction, drug delivery (they are used as carriers for therapeutic agents, including proteins, peptides and small molecules), they are used in imaging and bioimaging processes, as well as immunomodulation (they can be developed to modulate immune responses, potentially reducing immunogenicity or causing specific immune responses), in tissue engineering (they are included in scaffolds for tissue regeneration, providing a bioactive environment for cell growth and differentiation). In this regard, polynorbornenes are of great scientific and practical interest from the point of view of pharmacochemistry and pharmacology. In the presented work, we consider the most important results of research in the field of polynorbornene application in medicinal chemistry.

Key words: polymeric materials, monomers, polynorbornenes, vinylogous polymerization, addition polymerization

Биоактивные материалы имеют широкий спектр применения, в частности, биоактивные материалы с антибактериальными свойствами, привлекли значительный медицинский интерес [1]. Антибактериальные биоактивные материалы могут быть получены из природы или синтезированы различными способами. Появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) из-за неконтролируемого, неумеренного и многократного использования антибиотиков и химиотерапевтических препаратов представляет серьезную угрозу для населения мира, поскольку устойчивые к антибиотикам микроорганизмы вызывают опасные для жизни заболевания у людей. Разработка новых, безопасных и эффективных антибактериальных средств является решающим решением этой проблемы. В этом контексте биоактивные полимерные материалы с антибактериальными свойствами могут быть перспективными средствами для контроля бактерий с МЛУ.

С другой стороны, применение биоактивных полимерных материалов для костной пластики в инженерии костной ткани (в качестве трансплантантов для успешного восстановления костей) имеет первостепенное значение для лечения тяжелых дефектов костей [2]. В отличие от металлов и керамики, полимеры обладают присущей им биоразлагаемостью и биосовместимостью, имитируя нативный внеклеточный матрикс кости.

Биоактивные полинорборнены представляют собой полимеры, полученные из норборнена, которые проявляют конкретную биологическую активность. Они синтезируются с использованием метатезисной полимеризации с раскрытием кольца (ROMP) и могут быть модифицированы различными биоактивными молекулами, такими как пептиды или флуорофоры, для создания материалов с различными функциональными возможностями. Эти материалы изучаются для применения в доставке лекарств, тканевой инженерии и биовизуализации. Следует отметить, что ROMP — это основной метод синтеза полинорборненов, позволяющий включать функциональные группы и создавать различные полимерные архитектуры. Среди основных направлений применения биологически активных полинорборненов можно выделить:

1)Доставка лекарств: полинорборнены могут служить носителями для терапевтических агентов, потенциально улучшая эффективность и направленность доставки лекарств.

2)Тканевая инженерия: их можно включать в каркасы для стимулирования роста клеток, адгезии и регенерации тканей.

3)Биовизуализация: путем включения флуорофоров полинорборнены можно использовать для многоцветной визуализации клеточных органелл и отслеживания биологических процессов.

4)Антимикробные материалы: полинорборнены могут быть разработаны для проявления антибактериальных свойств, потенциально борясь с бактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам.

Полинорборнены, особенно при модификации биосовместимыми полимерами, такими как ПЭГ, могут проявлять хорошую биосовместимость и минимизировать иммунные реакции. В этом аспекте биоактивные полинорборнены можно классифицировать на следующие группы:

1)RGD-функционализированные полинорборнены: они показали потенциал для стимулирования пролиферации клеток и исследуются для инженерии костной ткани.

2)Пептидсодержащие полинорборнены: они могут быть включены в полимеры для улучшения его биосовместимости и выполнения функции носителя для биомолекул.

3)Флуоресцентно меченые полинорборнены: их можно использовать для многоцветной визуализации клеточных органелл, таких как лизосомы и митохондрии.

4)Конъюгаты белков на основе полинорборнена: их можно разрабатывать для повышения терапевтической эффективности белков и снижения их иммуногенности.

В настоящее время ведутся дальнейшие исследования с целью изучения полного потенциала биоактивных полинорборненов в различных биомедицинских приложениях. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные результаты в области изучения свойств и областей применения биоактивных полинорборненов. Так, в работе [3] показано, что конъюгаты белок-полимер (PPC) повышают терапевтическую эффективность белков и

широко используются для лечения различных заболеваний, таких как рак, диабет и гепатит. ПЭГилирование считается «золотым стандартом» в биоконъюгации, хотя на практике его клиническое применение становится ограниченным из-за обширных доказательств иммуногенности, вызванной уже существующими анти-ПЭГ антителами у пациентов. В этой работе оптимизированные условия реакции для живой водной полимеризации метатезиса с раскрытием кольца (ROMP) используются для синтеза водорастворимых полинорборненовых (PNB) PPC лизоцима (Lyz-PPC) и бактериофага Qβ (Qβ-PPC) в качестве альтернатив ПЭГ. Lyz-PPC сохраняют почти 100% биоактивности, а Qβ-PPC демонстрируют до 35% снижения иммуногенности белка. Qβ-PPC, полученные из NB-PEG, не показывают снижения распознавания антителами против PEG, в то время как Qβ-PPC, полученные из NB-Zwit, показывают снижение >95% по сравнению с Qβ-PEG. Эта работа демонстрирует новый метод синтеза PPC и полезность прививки PPC для избегания иммунного распознавания.

Благодаря модульной ROMP биофункциональные полинорборнены проектируются и изготавливаются из панхроматических флуорофоров, биоактивных пептидов и солюбилизатора полиэтиленгликоля для органеллоспецифической многоцветной визуализации [4]. Благодаря свободной перестановке и комбинации высокофлуоресцентного красного родамина B, зеленого дихлорфлуоресцеина и синего 9,10-дифенилантраценового флуорофора, а также последовательностей сигнальных пептидов FxrFxK и TAT, авторы этой работы успешно реализуют одновременную многоцветную визуализацию лизосом и митохондрий в живых клетках, впервые используя полимерные каркасы. Показано, что если бы можно было включить больше биофункций, модульно спроектированный сополимер предоставил бы многообещающую возможность для облегчения многозадачного применения для мониторинга внутриклеточных изменений и выяснения сложных биологических процессов.

Бифункциональные пептиды-полинорборнены, состоящие из четырех модулей, D-энантиомерного, протеазо-устойчивого пептида D[KLAKLAK]$_2$ в качестве противоракового фрагмента, проникающей в клетки пептидной последовательности TAT в качестве «адаптера передачи», красной флуоресценции RhB в качестве репортера визуализации и биосовместимого ПЭГ в качестве гидрофильного солюбилизатора, были разработаны и изготовлены с помощью простой методики ROMP [5]. Благодаря интеграции пептидов KLA и TAT эти биоактивные сополимеры демонстрируют синергетическую индукцию апоптоза опухолевых клеток. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия и проточная цитометрия показывают, что эти бифункциональные пептидные сополимеры KLA–TAT нацелены или действуют на митохондрии и нарушают митохондриальный мембранный потенциал (ММП) после эффективной интернализации с помощью проникающего в клетки фрагмента TAT, тем самым вызывая митохондриально-зависимый апоптоз раковых клеток с повышенной активностью. Что еще более важно, эта модульно разработанная методика ROMP может интегрировать многофункциональность нацеливания, визуализации и терапии рака в единый полимерный каркас и наделить синтетические полимеры огромным потенциалом для использования в качестве нового типа агента для диагностики и лечения рака.

Авторы работы [6] сообщают, что синтетические норборненильные полимеры с клеточным адгезивом глицин-аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (GRGD) и серин-

аргинин-аспарагин (SRN) были синтезированы методом ROMP с использованием недавно разработанных рутениевых инициаторов. Первоначально более простые полимеры с глициновыми, аланиновыми или пента(этиленгликолевыми) единицами, присоединенными напрямую или через этильные и пропильные спейсеры к различным норборненильным остовам, были синтезированы с использованием $RuCHPh(Cl)_2(PCy_3)_2$ в качестве инициатора. Молекулярные массы, PDI, время полимеризации, выходы и температуры стеклования были сравнены для этих полимеров. В результате этого сравнения поли(5-норборнен-2-карбоксил) был выбран в качестве основы для более сложных полимеров, содержащих олигопептид, и были получены мономеры норборнена с боковыми звеньями EO5, GRGD и SRN. Эти мономеры были сополимеризованы с образованием поли(норборнена), содержащего 9,2 мол. % GRGD, с использованием $RuCHPh(Cl)_2(PCy_3)_2$ в качестве инициатора. Однако включение больших количеств GRGD привело к крайне низкому выходу полимеров, которые демонстрировали бимодальное распределение молекулярной массы. Гомополимеры и сополимеры с большим количеством GRGD и SRN были синтезированы с хорошими выходами (32−92%) с мономодальным распределением молекулярной массы с использованием недавно разработанных, более активных, 2,3-дигидроимидазолилиденовых инициаторов, $RuCHPh(Cl)_2(PCy_3)$ (DHIMes) и $RuCH{-}CHC(CH_3)_2(Cl)_2(PCp_3)$ (DHIMes). Таким образом, были синтезированы сополимеры, содержащие EO5 с 49 моль % GRGD, 53 моль % SRN или 32 моль % GRGD и 21 моль % SRN, а также сополимер с 53 моль % GRGD и 47 моль % SRN. Для изменения презентации GRGD был также синтезирован сополимер, содержащий EO5 с пропильным спейсером между GRGD и основной цепью.

В работе [7] описан эффективный синтез и оценка биоактивных материалов на основе полинорборнена, функционализированных аргинином-глицином-аспарагиновой кислотой (RGD), для клеточной адгезии и распространения. Полинорборнены, содержащие линейные или циклические пептиды RGD, были синтезированы с помощью ROMP с использованием хорошо определенного рутениевого инициатора $[(H_2IMes)(pyr)_2Cl_2Ru{=}CHPh]$. Случайная сополимеризация трех отдельных мономеров норборнена позволила включить водорастворимые полиэтиленгликолевые (ПЭГ) фрагменты, мотивы распознавания клеток RGD и первичные амины для постполимеризационной сшивки. После синтеза полимера были сформированы тонкопленочные гидрогели путем сшивания с бис(сульфосукцинимидил)субератом, и была оценена и количественно определена способность этих материалов поддерживать адгезию и распространение эндотелиальных клеток пупочной вены человека. При сравнении с контрольными полимерами, не содержащими пептид или скремблированный пептид RDG, полимеры с линейным или циклическим RGD в различных концентрациях продемонстрировали превосходные свойства клеточной адгезии как в среде с добавлением сыворотки, так и в среде без сыворотки. Полимеры с циклическими боковыми цепями RGD поддерживали клеточную адгезию и демонстрировали сопоставимое связывание интегрина при концентрации, в 100 раз более низкой, чем те, которые несут линейные пептиды RGD. Точный контроль включения мономера, обеспечиваемый ROMP, позволяет количественно оценить влияние структуры и концентрации RGD на адгезию и распространение клеток. Представленные результаты могут послужить руководством для будущих усилий по разработке

функционализированных RGD материалов для применения в хирургии, тканевой инженерии и регенеративной медицине.

Отмечается [8], что натуральные продукты были основным источником вдохновения для разработки новых лекарств для лечения рака. В частности, несколько исследований подчеркнули потенциал гониоталамина (GTN) и пиплартина (PPT), натуральных продуктов, содержащихся в растениях, для терапии рака. Однако их низкая растворимость в воде и значительная токсичность по отношению к здоровым клеткам могут серьезно ограничить их применение в качестве терапевтических агентов. Недавние достижения показали, что использование наноматериалов в качестве систем доставки лекарств представляет собой многообещающую стратегию для преодоления этих ограничений. Помимо целевой доставки лекарств в опухолевые ткани, наноматериалы могут улучшить растворимость в воде, стабильность, период полураспада в кровотоке, биораспределение и терапевтический индекс биоактивных молекул. Учитывая потенциал полинорборненов как полимерных носителей и в связи с нашими интересами по повышению селективности и эффективности гониоталамина и пиплартина по отношению к раковым клеткам, этот проект направлен на разработку новых многофункциональных и биосовместимых конъюгатов полимер-лекарство с очень низкой полидисперсностью на основе полинорборненов для селективной доставки этих двух биоактивных соединений к опухолевым клеткам. Авторы работы сосредоточились на синтезе новых наноматериалов, их функционализации с двумя вышеупомянутыми натуральными продуктами, их полной структурной характеристике и оценке их поведения *in vitro*.

Применение полинорборненовых производных в биомедицине также рассматривалось в работах [9-13].

В работе [14] синтезирован амфифильный полиоксанорборнен с различными алкильными и ароматическими фосфониевыми боковыми цепями. Биологическая активность этих полимеров определялась по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) против *E. coli, S. aureus, M. tuberculosis* и дрожжей *C. albicans*, а также были проведены исследования цитотоксичности на эритроцитах. Была получена серия полимеров с различными алкильными и ароматическими заместителями (метил, этил, трипропил, *трет*-бутил, фенил и трис-4-метоксифенил) и двумя типами различной молекулярной массы, 3000 г/моль и 10 000 г/ моль. Было отмечено, что биологическая активность полимеров с ароматическими заместителями имела МИК 16, 8, 64 и 128 мг/мл против *E. coli, S. aureus, M. tuberculosis* и *C. albicans* соответственно, в то время как полимеры с неароматическими углеродными группами имели более высокую МИК по сравнению с полимерами с ароматическими углеродными группами. Ароматичность повторяющейся единицы также оказала впечатляющее влияние на гемолитическую активность. Измерения дзета-потенциала *E. coli*, инкубированных с активной и неактивной концентрацией полимера, выявили связь между МИК и плотностью поверхностного заряда мембраны. Полимеры, несущие ароматические группы, убивали бактерии с обширным повреждением после того, как полимеры, удерживающие пороговую концентрацию, были добавлены к бактериям.

Быстрое появление бактерий, устойчивых к антибиотикам, было определено как глобальная угроза Всемирной организацией здравоохранения, которая призвала к срочной разработке новых антибиотиков [15]. Катионные полимеры являются перспективным

классом биоактивных агентов, которые вызывают гибель бактериальных клеток посредством физического разрушения их мембран. Однако процессы полимеризации должны быть разработаны для оптимизации терапевтического потенциала катионных полимеров. В этой работе авторы сообщают о синтезе катионных полимеров основной цепи посредством контролируемой метатезисной полимеризации с раскрытием кольца норборненов, конденсированных с N-метилпиридинием. Было обнаружено, что эти заряженные полимеры активны как против грамположительных, так и против грамположительных бактерий. Кроме того, модификация длины цепи и пиридинового ядра позволила улучшить их селективность в отношении бактериальных клеток по сравнению с человеческими эритроцитами.

Антимикробные полинорборнены, состоящие из амфифильных мономеров, точно имитируют антимикробную активность природных пептидов защиты хозяина (HDP) [16]. Летальный механизм большинства HDP включает связывание с мембранной поверхностью бактерий, что приводит к нарушению фосфолипидных бислоев. В этой статье описываются взаимодействия между биомиметическими везикулярными мембранами и этими катионными антимикробными полинорборненами. Эксперименты по утечке красителя из везикул согласуются с предыдущими биологическими анализами и подтверждают способ действия, включающий разрушение мембраны. Динамическое рассеяние света (DLS) показало, что эти антимикробные полимеры вызывают обширную агрегацию везикул без полного распада бислоя, как это наблюдается с поверхностно-активными веществами, которые эффективно растворяют мембрану. Флуоресцентная микроскопия везикул и бактериальных клеток также показала полимер-индуцированную агрегацию как синтетических везикул, так и бактериальных клеток.

Авторы работы [17] сообщают об интеграции полимеризации метатезиса с раскрытием кольца и полимеризации с раскрытием кольца аминокислоты N-карбоксиангидрида (NCA), что позволяет легко синтезировать щеткообразные полимеры, содержащие полипептид в качестве боковых цепей щетки. ROMP N-триметилсилилнорборненов обеспечил получение поли(норборненов), содержащих боковые группы N-TMS. При отсутствии необходимости очистки полученных полимеров такие макромолекулярные инициаторы могли впоследствии инициировать контролируемые полимеризации NCA. Щеточнообразные поли(норборнены)ы с привитыми полипептидами или блок-сополипептидами были легко получены с контролируемыми молекулярными массами и узкими распределениями молекулярной массы. Поскольку многочисленные мономеры ROMP и NCA широко доступны, эта новая технология полимеризации позволит легко получить многочисленные щеткообразные гибридные макромолекулы с беспрецедентными свойствами и широкими применениями.

Разработка синтетических полимеров, имитирующих двухцепочечную спиральную структуру ДНК, является увлекательной темой в полимерной науке [18]. В этом исследовании авторы спроектировали и синтезировали два хиральных мономера норборнена, содержащих аденин и тимин, которые были смешаны для образования водородно-связывающего комплементарного комплекса, с помощью которого была проведена ROMP. Высокоразрешающая просвечивающая электронная микроскопия (HRTEM) несомненно показала самосборку оптически активных комплементарных полинорборненов, функционализированных нуклеиновыми основаниями, в двойную

спираль. Компьютерное моделирование и эксперимент с двумерной ядерной спектроскопией эффекта Оверхаузера (2D-NOESY) показали, что двухцепочечный спиральный полинорборнен был получен из сополимера чередующихся единиц аденина и тимина.

Методом метатезисной полимеризации с раскрытием цикла синтезированы новые водорастворимые полинорборнены P1–P4, содержащие олигоэфирные, аминокислотные группы и люминофорные комплексы иридия(III) [19]. Полимерные продукты в органических растворителях и в воде демонстрируют интенсивную фотолюминесценцию в красной области спектра. Полимеры P1 и P3 с 1-фенилизохинолиновыми циклометаллирующими лигандами в иридиевых фрагментах показывают в 4–6 раз более высокие квантовые выходы излучения в растворах, чем P2 и P4, содержащие комплексы иридия с 1-(тиен-2-ил) изохинолиновыми циклометаллирующими лигандами. Параметры излучения P1–P4 в дегазированных растворах существенно отличаются от таковых в аэрированных растворах, демонстрирующих кислородзависимое тушение фосфоресценции. Биологическое тестирование P1 и P3 показало, что полимеры не проникают в живые культивируемые раковые клетки и нормальные фибробласты кожи и не обладают цитотоксичностью в диапазонах концентраций и времен, приемлемых для биологических исследований. *In vivo* полимеры демонстрируют более длительное время фосфоресценции в опухолях мышей, чем в мышцах, что измеряется с помощью визуализации времени фосфоресценции (PLIM), что коррелирует с гипоксией опухоли. Таким образом, предварительная оценка синтезированных полимеров показывает их пригодность для неинвазивных *in vivo* оценок уровня кислорода в биологических тканях.

Полинорборнены, полученные методом «живой» и «контролируемой» полимеризации метатезиса с раскрытием кольца, стали новым классом чувствительных к стимулам полимерных носителей [20]. В данной работе авторы сообщили о новом амфифильном диблочном полинорборнене, PNCHO-b-PNTEG, содержащем активные бензальдегидные единицы, который проявил хорошую способность к конъюгации с аминосодержащими молекулами (например, доксорубицином (DOX)) через pH-чувствительную связь с основанием Шиффа. Сополимер и его конъюгат с DOX, DOX-PNCHO-b-PNTEG, были адекватно проанализированы различными методами, включая ^{1}H ЯМР, ^{13}C ЯМР, гель-проникающую хроматографию и т. д. В частности, образованный конъюгат DOX-PNCHO -b-PNTEG мог самоорганизовываться в почти сферические мицеллы диаметром 81 ± 10 нм и демонстрировать кислотно-активируемое высвобождение DOX, а скорость высвобождения можно было регулировать, изменяя значение pH окружающей среды. Превосходная биологическая безопасность PNCHO-b-PNTEG была далее продемонстрирована результатами как оценки токсичности *in vitro* для мышиных фибробластов (клетки L-929), так и оценки *in vivo* острой токсичности развития и гибели клеток у эмбрионов данио-рерио. Таким образом, существующий PNCHO-b-PNTEG на основе полинорборнена обладает большим потенциалом применения в качестве биосовместимого полимерного носителя и может быть использован для изготовления различных pH-чувствительных конъюгатов.

Амфифильные катионные производные полинорборнена, растворимые в воде, были получены из модульных мономеров норборнена с широким диапазоном молекулярных масс (M_n) 1600-137 500 г/моль) и узкой полидисперсностью (PDI) 1,1-1,3. Антибактериальная

активность, определяемая с помощью анализов ингибирования роста, и гемолитическая активность против человеческих эритроцитов были измерены и сравнены для определения селективности полимеров для бактериальных клеток по сравнению с клетками млекопитающих [21]. Были определены эффекты гидрофобности повторяющейся единицы мономера и молекулярной массы полимера на антибактериальную и гемолитическую активность. Было обнаружено, что гидрофобность

повторяющейся единицы оказывает драматическое влияние на антибактериальную и гемолитическую активность. Активность полимеров по разрушению липидной мембраны была подтверждена путем измерения утечки красителя, вызванной полимером, из больших однослойных везикул. Настраивая общую гидрофобность полимера посредством случайной сополимеризации модульных производных норборнена, были получены высокоселективные, негемолитические антибактериальные активности. Для соответствующего состава мономера селективность против бактерий против человеческих эритроцитов была определена как более 100.

В работе [22] был синтезирован амфифильный полиоксанорборнен с различными четвертичными алкилпиридиновыми боковыми цепями. Биологическая эффективность этих полимеров с различными алкильными заместителями была определена с помощью анализов ингибирования роста бактерий и гемолитической активности HC_{50} против человеческих эритроцитов (RBC), чтобы обеспечить селективность этих полимеров для бактериальных клеток по сравнению с клетками млекопитающих. Был подготовлен ряд полимеров с различными алкильными заместителями (этил, бутил, гексил, октил, децил и фенилэтил) и двумя различными молекулярными массами (3 и 10 кДа). Влияние длины алкильной цепи разделило биологическую активность на два различных случая: те, у которых алкильный заместитель содержал четыре или менее атомов углерода, имели минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) 200 мкг/мл и HC_{50} более 1650 мкг/мл, в то время как те, у которых было шесть или более атомов углерода, имели более низкие значения MIC <= 12,5 мкг/. мл и HC_{50} < 250 мкг/мл. Используя MSI-78, мощное производное магайнина, которое имеет MIC = 12,0 мкг/мл и HC_{50} = 120 мкг/мл, в качестве сравнения, полимеры с алкильными заместителями <= C(4) (четыре атома углерода) были не очень мощными, но показали значения селективности, большие или равные MSI-78. Напротив, те, у которых имеется алкильных заместителей >= C6, были такими же мощными или более мощными, чем MSI-78, и в трех конкретных случаях продемонстрировали значения селективности, аналогичные или лучшие, чем MSI-78.

Биологически активные свойства производных полинорборненов также рассматривались в работах [23-26].

В наших исследованиях [27-37], проведенных в течение последнего десятилетия, был осуществлен синтез различных функционально-замещенных производных норборненового ряда, изучены их свойства и показано, что они обладают высокой биологической активностью, в частности, хорошо подавляют рост некоторых грамм-положительных (золотистый стафилококк) и грамм-отрицательных (кишечная палочка. синегнойная палочка), а также спороносных (антракоид) бактерий. Учитывая, что производные норборнена являются хорошими мономерами для синтеза биоактивных полинорборненов, их можно рассматривать как выгодные синтоны в процессе синтеза полинорборненов. Обладающих высокой биологической активностью. Полученные

результаты создают хорошие перспективы для проведения систематических исследований в области синтеза мономеров и полимеров норборненового ряда, изучения их свойств и определения новых областей применения в фармакологии и фрамакохимии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amdadul H., Akter Sh. Bioactive Polymer Materials with Antibacterial Properties: An Editorial // Polymers. 2025. Vol. 17. N 3. Pp. 394-406.
2. Pourhajrezaei S., Abbas Z., Khalili M.A., Madineh H. Bioactive polymers: A comprehensive review on bone grafting biomaterials // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. Vol. 278. N 2. Pp. 134615-134627.
3. Church D.C., Davis E., Caparco A.A., Takiguchi L. Polynorbornene-based bioconjugates by aqueous grafting-from ring-opening metathesis polymerization reduce protein immunogenicity // Cell Reports Physical Science. 2022. Vol. 3. N 10. Pp. 101067-101074.
4. Xie N., Feng K., Shao J., Chen B. Luminescence-Tunable Polynorbornenes for Simultaneous Multicolor Imaging in Subcellular Organelles // Biomacromolecules. 2018. Vol. 19. N 9. Pp. 2750-2758.
5. Xie N., Feng K., Shao J., Chen B. A simple, modular synthesis of bifunctional peptide-polynorbornenes for apoptosis induction and luorescence imaging of cancer cells // Polymer Chemistry. 2018. Vol. 0. N 1. Pp. 77-86.
6. Maynard H., Okada Sh., Grubbs R.H. Synthesis of Norbornenyl Polymers with Bioactive Oligopeptides by Ring-Opening Metathesis Polymerization // Macromolecules. Vol. 33. N 17. Pp. 123-129.
7. Patel P., Kiser R.C., Lu Y., Fong F. Synthesis and cell adhesive properties of linear and cyclic RGD functionalized polynorbornene thin films // Biomacromolecules. 2013. Vol. 13. N 8. Pp. 2546-2553.
8. Braga C., Pilli R., Weck C. Polynorbornene-goniothalamin and polynorbornene-piplartine conjugates for cancer therapy // Biomacromolecules. 2021. Vol. 22. N 12. Pp. 5290-5306.
9. Pichavant L., Lacroix-Desmazes P., Chemtob A., Pinaud J. Polynorbornene latex synthesis by UV-triggered Ring-Opening Metathesis Polymerization in miniemulsion // Polymer. 2020. Vol. 190. Pp. 12220-12244.
10. Yuzhen L., Schapman D., Mercier D., Suer C. Preparation of bactericidal PDMS surfaces by benzophenone photo-initiated grafting of polynorbornenes functionalized with quaternary phosphonium or pyridinium groups // European Polymer Journal. 2021. Vol. 157. Pp. 110669-110695.
11. Finkelstein E.Sh., Gringolts M., Bermeshev M.V., Chapala P. Polynorbornenes: Synthesis and Application of Silicon-Containing Polymers // Chapter in book Membrane Materials for Gas and Vapor Separation. 2017. Pp. 143-221.
12. Guo J., Park E., Teo Y., Asyraf A., Goh D. Bioactive polyethylene synthesized by ring opening metathesis polymerization for potential orthopaedic applications // Polymer Chem. 2023. Vol. 14. Pp. 1743-1751.
13. Vaidya S., Sharma M., Bruckner Ch., Kasi R.M. Rhodamine-Installed Polynorbornenes: Molecular Design, Structure, and Stimuli-Responsive Properties // ACS Omega. 2021. Vol. 6. N 23. Pp. 15017-15028.

14. Ceren Suer N., Demir C., Nihan U., Yaic O. Antimicrobial activities of phosphonium containing polynorbornenes // RSC Adv. 2016. Vol. 6. Pp. 86151-86158.
15. Hancock S.N., Yuntawattana N., Diep E., Michaudel Q. Ring-opening metathesis polymerization of N-methylpyridinium-fused norbornenes to access antibacterial main-chain cationic polymers // PNAS. 2023. Vol. 120. N 51. Pp. 231-236.
16. Gabriel G.J., Pool J.G., Abhigyan S., Dabkowski J.M. Interactions between Antimicrobial Polynorbornenes and Phospholipid Vesicles Monitored by Light Scattering and Microcalorimetry // Langmuir. 2008. Vol .24. Pp. 12489-12495.
17. Hua L., Wang J., Lin Y., Cheng J. One-Pot Synthesis of Brush-Like Polymers via Integrated Ring-Opening Metathesis Polymerization and Polymerization of Amino Acid N –Carboxyanhydrides // American Chemical Society. 2009. Vol. 131. N 38. Pp. 1943-1957.
18. Wang L., Nan L., Huang Sh., Meng W. Optically Active Nucleobase-Functionalized Polynorbornenes Mimicking Double-Helix DNA // Chinese Chemical Society Chem. 2021. Vol. 3. Pp. 1787-1796.
19. Bochkarev L.N., Parshina Y.P., Gracheva Y.V., Kovylina T.A. Red Light-Emitting Water-Soluble Luminescent Iridium-Containing Polynorbornenes: Synthesis, Characterization and Oxygen Sensing Properties in Biological Tissues In Vivo // Molecules. 2021. Vol. 26. N 21. Pp. 6349-6358.
20. Hengxi H., Song B., Guirong Q., Wang W. Synthesis, conjugating capacity and biocompatibility evaluation of a novel amphiphilic polynorbornene // Designed Monomers and Polymers. 2020. Vol. 23. N 1. Pp. 141-154.
21. Firat Ilker M., Nusselin K., Tew G., Coughlin E.B. Tuning the Hemolytic and Antibacterial Activities of Amphiphilic Polynorbornene Derivatives // J. Amer. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. Pp. 15870-15875.
22. Eren T., Som A., Rennie J.R., Nelson C.F. Antibacterial and hemolytic activities of quaternary pyridinium functionalized polynorbornenes // Macromolecular Chemistry and Physics. 2008. Vol. 209. N 5. Pp. 516-524.
23. Shang M., Warrener R.N., Butler D.N., Murata Y. Synthesis of bis-peptides attached on poly[n]norbornene molecular scaffolds with well-defined relative positions and distances // Molecular Diversity. 2011. Vol. 15. N 2. Pp. 541-560
24. Ahmed S.A., Okasha R.M., Khairou Kh., Afifi T. Design of Thermochromic Polynorbornene Bearing Spiropyran Chromophore Moieties: Synthesis, Thermal Behavior and Dielectric Barrier Discharge Plasma Treatment // Polymers. 2017. Vol. 9. Pp. 630-645.
25. Klein J., Register R.A. Tuning the Phase Behavior of Semicrystalline Hydrogenated Polynorbornene via Epimerization // Journal of Polymer Science. Part B. Polymer Physics. 2018. N 10. Pp. 1-8.
26. Geng B., Ling X., Lin B-P., Keller P. Side chain liquid crystalline polymers with an optically active polynorbornene backbone and achiral mesogenic side groups // Polymer Chemistry. 2015. Vol. 8. N 29. Pp. 5281-5287.
27. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С. Биологически активные препараты на основе производных норборнена // Вестник Тверского Государственного Университета. 2022. № 3. С. 168-185.
28. Мамедбейли Э.Г., Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э. Производные норборнена в качестве лекарственных препаратов // Вестник КНИИ РАН. 2022. № 2. С. 109-118.

29. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С. Фармакофорные препараты на основе производных норборнена // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 71. № 9. С.57-69.
30. Мамедбейли Э.Г., Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э. Хиральность и биологическая активность в ряду моноэфиров норборнендикарбоновой кислоты // Известия Тульского Государственного Университета. Серия Естественные науки.2022. № 3. С. 73-81.
31. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С. Биологически активные препараты на основе производных норборнена // Вестник Башкирского Государственного Медицинского Университета. 2022. № 3. С. 21-37.
32. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гурбанова Ф.С. Полимеры на основе норборнена: синтез, свойства и области применения // Башкирский химический журнал. 2021. № 3. С. 7-16.
33. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С. Влияние энантиомерной формы соединений на их биологическую активность // Вестник Томского Государственного Университета. 2021. № 22. С. 49-64.
34. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С Изучение взаимосвязи геометрической изомерии и биологически активных свойств соединений // Известия Саратовского Государсвтенного Университета. 2021. № 4. С. 405-414.
35. Аюбов И.Г. Эндо-экзо-изомерия в соединениях норборненового ряда // Вестник Башкирского Государственного Педагогического Университета. 2021. № 3. С. 21-34.
36. Гасанов А.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Гурбанова Ф.С О взаимосвязи энантиомерного состава и биологической активности молекул // Вестник Дагестанского Государственного Университета. 2021. Т.36. № 2. С. 100-108.
37. Мамедбейли Э.Г., Аюбов И.Г., Гаджиева Г.Э., Исмайлова С.В. Chiral organic catalysts in the Diels-Alder reaction // Химический журнал Казахстана. 2018. № 1. С. 100-109.

REFERENCES

1. Amdadul H., Akter Sh. Bioactive Polymer Materials with Antibacterial Properties: An Editorial // Polymers. 2025. Vol. 17. N 3. Pp. 394-406.
2. Pourhajrezaei S., Abbas Z., Khalili M.A., Madineh H. Bioactive polymers: A comprehensive review on bone grafting biomaterials // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. Vol. 278. N 2. Pp. 134615-134627.
3. Church D.C., Davis E., Caparco A.A., Takiguchi L. Polynorbornene-based bioconjugates by aqueous grafting-from ring-opening metathesis polymerization reduce protein immunogenicity // Cell Reports Physical Science. 2022. Vol. 3. N 10. Pp. 101067-101074.
4. Xie N., Feng K., Shao J., Chen B. Luminescence-Tunable Polynorbornenes for Simultaneous Multicolor Imaging in Subcellular Organelles // Biomacromolecules. 2018. Vol. 19. N 9. Pp. 2750-2758.
5. Xie N., Feng K., Shao J., Chen B. A simple, modular synthesis of bifunctional peptide-polynorbornenes for apoptosis induction and luorescence imaging of cancer cells // Polymer Chemistry. 2018. Vol. 0. N 1. Pp. 77-86.

6. Maynard H., Okada Sh., Grubbs R.H. Synthesis of Norbornenyl Polymers with Bioactive Oligopeptides by Ring-Opening Metathesis Polymerization // Macromolecules. Vol. 33. N 17. Pp. 123-129.
7. Patel P., Kiser R.C., Lu Y., Fong F. Synthesis and cell adhesive properties of linear and cyclic RGD functionalized polynorbornene thin films // Biomacromolecules. 2013. Vol. 13. N 8. Pp. 2546-2553.
8. Braga C., Pilli R., Weck C. Polynorbornene-goniothalamin and polynorbornene-piplartine conjugates for cancer therapy // Biomacromolecules. 2021. Vol. 22. N 12. Pp. 5290-5306.
9. Pichavant L., Lacroix-Desmazes P., Chemtob A., Pinaud J. Polynorbornene latex synthesis by UV-triggered Ring-Opening Metathesis Polymerization in miniemulsion // Polymer. 2020. Vol. 190. Pp. 12220-12244.
10. Yuzhen L., Schapman D., Mercier D., Suer C. Preparation of bactericidal PDMS surfaces by benzophenone photo-initiated grafting of polynorbornenes functionalized with quaternary phosphonium or pyridinium groups // European Polymer Journal. 2021. Vol. 157. Pp. 110669-110695.
11. Finkelstein E.Sh., Gringolts M., Bermeshev M.V., Chapala P. Polynorbornenes: Synthesis and Application of Silicon-Containing Polymers // Chapter in book Membrane Materials for Gas and Vapor Separation. 2017. Pp. 143-221.
12. Guo J., Park E., Teo Y., Asyraf A., Goh D. Bioactive polyethylene synthesized by ring opening metathesis polymerization for potential orthopaedic applications // Polymer Chem. 2023. Vol. 14. Pp. 1743-1751.
13. Vaidya S., Sharma M., Bruckner Ch., Kasi R.M. Rhodamine-Installed Polynorbornenes: Molecular Design, Structure, and Stimuli-Responsive Properties // ACS Omega. 2021. Vol. 6. N 23. Pp. 15017-15028.
14. Ceren Suer N., Demir C., Nihan U., Yaic O. Antimicrobial activities of phosphonium containing polynorbornenes // RSC Adv. 2016. Vol. 6. Pp. 86151-86158.
15. Hancock S.N., Yuntawattana N., Diep E., Michaudel Q. Ring-opening metathesis polymerization of N-methylpyridinium-fused norbornenes to access antibacterial main-chain cationic polymers // PNAS. 2023. Vol. 120. N 51. Pp. 231-236.
16. Gabriel G.J., Pool J.G., Abhigyan S., Dabkowski J.M. Interactions between Antimicrobial Polynorbornenes and Phospholipid Vesicles Monitored by Light Scattering and Microcalorimetry // Langmuir. 2008. Vol .24. Pp. 12489-12495.
17. Hua L., Wang J., Lin Y., Cheng J. One-Pot Synthesis of Brush-Like Polymers via Integrated Ring-Opening Metathesis Polymerization and Polymerization of Amino Acid N – Carboxyanhydrides // American Chemical Society. 2009. Vol. 131. N 38. Pp. 1943-1957.
18. Wang L., Nan L., Huang Sh., Meng W. Optically Active Nucleobase-Functionalized Polynorbornenes Mimicking Double-Helix DNA // Chinese Chemical Society Chem. 2021. Vol. 3. Pp. 1787-1796.
19. Bochkarev L.N., Parshina Y.P., Gracheva Y.V., Kovylina T.A. Red Light-Emitting Water-Soluble Luminescent Iridium-Containing Polynorbornenes: Synthesis, Characterization and Oxygen Sensing Properties in Biological Tissues In Vivo // Molecules. 2021. Vol. 26. N 21. Pp. 6349-6358.

20. Hengxi H., Song B., Guirong Q., Wang W. Synthesis, conjugating capacity and biocompatibility evaluation of a novel amphiphilic polynorbornene // Designed Monomers and Polymers. 2020. Vol. 23. N 1. Pp. 141-154.
21. Firat Ilker M., Nusselin K., Tew G., Coughlin E.B. Tuning the Hemolytic and Antibacterial Activities of Amphiphilic Polynorbornene Derivatives // J. Amer. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. Pp. 15870-15875.
22. Eren T., Som A., Rennie J.R., Nelson C.F. Antibacterial and hemolytic activities of quaternary pyridinium functionalized polynorbornenes // Macromolecular Chemistry and Physics. 2008. Vol. 209. N 5. Pp. 516-524.
23. Shang M., Warrener R.N., Butler D.N., Murata Y. Synthesis of bis-peptides attached on poly[n]norbornene molecular scaffolds with well-defined relative positions and distances // Molecular Diversity. 2011. Vol. 15. N 2. Pp. 541-560.
24. Ahmed S.A., Okasha R.M., Khairou Kh., Afifi T. Design of Thermochromic Polynorbornene Bearing Spiropyran Chromophore Moieties: Synthesis, Thermal Behavior and Dielectric Barrier Discharge Plasma Treatment // Polymers. 2017. Vol. 9. Pp. 630-645.
25. Klein J., Register R.A. Tuning the Phase Behavior of Semicrystalline Hydrogenated Polynorbornene via Epimerization // Journal of Polymer Science. Part B. Polymer Physics. 2018. N 10. Pp. 1-8.
26. Geng B., Ling X., Lin B-P., Keller P. Side chain liquid crystalline polymers with an optically active polynorbornene backbone and achiral mesogenic side groups // Polymer Chemistry. 2015. Vol. 8. N 29. Pp. 5281-5287.
27. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. Biologically active drugs based on norbornene derivatives // Bulletin of Tver State University. 2022. No. 3. Pp. 168-185.
28. Mamedbeyli E.G. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E. Norbornene derivatives as drugs // Bulletin of the KNI RAS. 2022. No. 2. Pp. 109-118.
29. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. Pharmacophoric drugs based on norbornene derivatives // Butlerov Communications. 2022. T. 71. No. 9. Pp.57-69.
30. Mamedbeyli E.G., Hasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E. Chirality and biological activity in the series of monoesters of norbornenedicarboxylic acid // News of Tula State University. Series Natural Sciences.2022. No. 3. Pp. 73-81.
31. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. Biologically active preparations based on norbornene derivatives // Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2022. No. 3. Pp. 21-37.
32. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gurbanova F.S. Norbornene-based polymers: synthesis, properties and areas of application // Bashkir Chemical Journal. 2021. No. 3. Pp. 7-16.
33. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. Influence of the enantiomeric form of compounds on their biological activity // Bulletin of Tomsk State University. 2021. No. 22. Pp. 49-64.
34. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. Study of the relationship between geometric isomerism and biologically active properties of compounds // Bulletin of the Saratov State University. 2021. No. 4. Pp. 405-414.
35. Ayubov I.G. Endo-exo-isomerism in norbornene series compounds // Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University. 2021. No. 3. P. 21-34.

36. Gasanov A.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Gurbanova F.S. On the relationship between the enantiomeric composition and biological activity of molecules // Bulletin of the Dagestan State University. 2021. Vol. 36. No. 2. P. 100-108.
37. Mamedbeyli E.G., Ayubov I.G., Gadzhieva G.E., Ismaylova S.V. Chiral organic catalysts in the Diels-Alder reaction // Chemical Journal of Kazakhstan. 2018. No. 1. Pp. 100-109.