

УДК 541.64:547.39

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© 1997 г. К. А. Абзаева, М. Г. Воронков, В. А. Лопырев

Иркутский институт органической химии Сибирского отделения Российской академии наук
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

Поступила в редакцию 04.03.97 г.
Принята в печать 27.05.97 г.

Обобщены литературные данные о биологически активных производных ПАК и возможностях их применения в фармакологии и медицине. Рассматриваются соли ПАК с металлами, органическими и металлоорганическими основаниями, производные ПАК (эфиры, ангидриды, амиды и т.д.), интерполимерные комплексы, сополимеры акриловой кислоты и ее производных, их фармакологическая активность и взаимодействие с биологическими субстратами.

ВВЕДЕНИЕ

ПАК принадлежит к числу важнейших многоцелевых полимеров, широко используемых в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве и медицине [1–14]. ПАК, ее соли, получаемые из ПАК полимерные материалы применяются как эмульгаторы и добавки, повышающие вязкость промышленных водных растворов и дисперсий природных и синтетических латексов, для шлихтования синтетических волокон, для получения сорбентов и ионообменников, водных закалочных сред, флокулянтов, пластических масс и т.п. Сополимеры акриламида с дивинилбензолом используют как ионообменные смолы. Полимеры и сополимеры акриловой кислоты (АК) являются флокулянтами, применяемыми, в частности, для повышения прочности специальных сортов бумаги.

Гидрофильность ПАК обеспечила ее использование в сельском хозяйстве при предпосевной обработке семян и т.д. В некоторых отраслях медицины ПАК нашла применение для получения мембран для гемодиализа и физиологически активных макромолекулярных соединений, кровезаменителей, тромборезистентных и других материалов.

За последние годы ПАК приобрела особый интерес как основа для получения многих физиологически активных полимеров. Последние можно условно разделить на две группы [15].

1. Полимеры и сополимеры, непосредственно обладающие физиологической активностью, которая определяется их составом, структурой и ММ [15]. Механизм действия этих соединений обусловлен свойствами самой макромолекулы, в частности кооперативными реакциями с биополимерами организма.

2. Макромолекулярные соединения, состоящие из полимера-носителя и привитого к нему физиологически активного вещества (ФАВ). Физиологическая активность таких конструкций в основном обусловлена биологическим действием привитого соединения. Эти полимеры могут являться источником лекарственных средств с данной или несколько измененной фармакологической активностью, с регулируемой фармакокинетикой, метаболизмом и рядом других свойств [15].

Особый интерес представляют соединения и комплексы, объединяющие синтетический полимер и ФАВ, которое может отделяться от макромолекулы-носителя в определенном месте живого организма и оказывать направленное физиологическое действие [15].

На основе ПАК и ее производных уже существуют полимеры медицинского назначения, принадлежащие к этим группам. ПАК является полизелдролитом (поликарбоновая кислота), обладающим собственной физиологической активностью. Это же характерно для ряда ее сополимеров, производных и солей. Однако еще более распространены указанные соединения в качестве полимерных носителей белков, ферментов, лекарственных и других биологически активных веществ.

При этом ПАК может использоваться при решении двух взаимосвязанных проблем химии и технологий биополимеров медицинского назначения [16, 17].

Создание синтетических полимерных материалов для краткого или длительного контакта с кровью и тканями живого организма.

Разработка методов синтеза, установление механизма физиологического действия макромолекул фармакологических препаратов.

За последние четверть века ПАК стала одним из наиболее распространенных гомополимеров, применяемых в фармакологии и медицине. Взаимодействие ПАК с ФАВ позволяет пролонгировать, активировать, ингибиовать или изменять биологическое действие последних, а также создает возможность локализации ФАВ в организме. Образующиеся таким путем модифицированные полимеры могут рассматриваться как модели биополимеров или биологических надмолекулярных структур [15–21].

Цель настоящего обзора – рассмотрение и обобщение с единых позиций литературных данных о получении и фармакологических свойствах биологически активных соединений на основе ПАК и ее производных.

ПАК: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

ПАК получена Linneemann в 1872 г., впервые наблюдавшим полимеризацию акриловой кислоты при хранении под влиянием света и тепла [22, 23]. В нашем столетии ПАК и ее разнообразные сополимеры и производные широко представлены в промышленности многих стран. Поскольку методам синтеза и свойствам ПАК посвящено много работ [1–14], в настоящем обзоре эти вопросы рассматриваются очень кратко.

ПАК [1–14] получается полимеризацией АК в присутствии фотоинициаторов или под влиянием γ -излучения. В твердом состоянии АК превращается в полимер при УФ-облучении.

В водных растворах полимеризация АК инициируется пероксидом водорода, персульфатами щелочных металлов или аммония, гидропероксидом кумола. При этом в реакцию вступают только неионизированные молекулы АК. При pH 6–7 скорость полимеризации минимальна. Полимеризация АК в водной среде предпочтительна, и ее концентрация не должна превышать 25%, поскольку процесс экзотермичен и им трудно управлять. В неводных растворителях полимеризация АК инициируется органическими пероксидами и ДАК, окислительно-восстановительными и другими системами [9].

Соли олова, аммония, щелочных и некоторых других металлов, порошкообразная медь, гидрохинон и ряд других соединений ингибируют процесс полимеризации. Низкомолекулярные полимеры АК образуются при ее полимеризации в присутствии таких регуляторов цепи как спирты и тиогликолевая кислота.

При нагревании в атмосфере азота не содержащая примеси АК не полимеризуется даже при 180°C. Инициаторы ионного типа также не вызывают полимеризацию АК [2–14].

ПАК можно также получить гидролизом уже сформировавшейся макромолекулы полиакрилатов – полиакрилоилхлорида и полиакриламида. Особенно легко гидролизуются поли-*трет*-бутилакрилат и политриметилсиликат [10, 24, 25]. Омылением этих изотактических полимеров получена изотактическая ПАК.

ПАК является линейным полимером, построенным из звеньев $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$, и по своим химическим свойствам подобна многоосновным карбоновым кислотам. Она является бесцветным, хрупким, стеклообразным, неплавким веществом, растворимым в воде и не растворимым в мономере и в ароматических, алифатических углеводородах и их хлорпроизводных, ацетоне и т.д.

ПАК может иметь как фибриллярную, так и глобулярную структуру. Ее ММ определяется условиями полимеризации и может достигать 1×10^7 (при проведении процесса в сильно кислом водном растворе). Зависимость между характеристической вязкостью $[\eta]$ растворов ПАК в диоксане (30°C) и ее ММ отражается уравнением $[\eta] = 8.5 \times 10^{-4} M^{0.50}$ [10].

Водный раствор ПАК – типичный полиэлектролит с низкой степенью диссоциации. Константа диссоциации ПАК сильно зависит от природы растворителя и нейтрализующего агента, а также от концентрации раствора и микротактичности ПАК. Константа диссоциации ПАК слабо зависит от ее ММ. Среднее значение pK_a ПАК в водном растворе (концентрация 0.1 моль/л при 25°C, титрование 0.1N NaOH) составляет 6.4. Благодаря большой плотности заряда в ионизованном состоянии и гибкости макроцепи, ПАК способна к конформационным изменениям, зависящим от природы растворителя [10]. При нагревании ПАК устойчива до 230–240°C. Температура стеклования ПАК 106°C. При радиолизе водные растворы ПАК структурируются. ПАК устойчива к окислению и не окисляется даже под действием KMnO₄ и концентрированной HNO₃.

Еще Штаудингер рассматривал ПАК и ее соли как наглядную модель белков [1]. Он считал, что оба класса полимеров как в не диссоцииированном, так и в ионизированном (солеобразном) состоянии являются либо координационными, либо гетерополярными молекулярными коллоидами.

Вязкостные свойства ПАК и белков весьма схожи: повышение вязкости при действии NaOH и ее падение при избытке щелочи, влияние нейтрализующих солей, легкая свертываемость неионизированных полимеров.

При использовании ПАК в качестве носителя лекарственных препаратов и других ФАВ полимер должен обеспечивать достаточно длительную циркуляцию в кровяном русле и предотвратить разрушение этих агентов в пищевом тракте.

Однако для выведения из организма через почки молекулярная масса ПАК должна быть сравнительно низкой и не превышать 3×10^4 .

ПАК в смеси с эфирами целлюлозы используется для пролонгирования действия пероральных фармацевтических препаратов (противоизвенные, снотворные, жаропонижающие, болеутоляющие, антиаллергические, кардиотонические, гипотензивные, коронарорасширяющие, отхаркивающие, противораковые, витамины, антибиотики, стероидные гормоны и т.д.) [26].

Запатентован необычный длительно действующий медицинский препарат, который вводится в организм путем приклеивания драже к слизистой оболочке рта [27]. Это – смесь ПАК или ее соли с оксипропицеллюлозой и соответствующим лекарственным средством. Приклеиваясь к слизистой оболочке рта препарат набухает, поглощая слюну или секрецию жидкости и постепенно рассасывается.

Абсорбирующие материалы на основе ПАК и α -цианакрилатов могут использоваться в качестве перевязочных материалов для лечения гнойных ран и ожогов [28].

Разработаны высокоэффективные твердые или жидкие бактерицидные пероральные препараты на основе ПАК и антибиотиков, не вызывающие побочных эффектов. В качестве активного ингредиента они содержат антибиотик эритромицин или его аналоги. Существенной ролью ПАК в этих препаратах является "маскировка" горького вкуса антибиотика [29].

Высокоэффективные противовоспалительные и болеутоляющие фармацевтические пластыри, оказывающие охлаждающее действие на кожу и не вызывающие ее раздражение, получены введением ФАВ в полимерную матрицу на основе ПАК или ее солей [30].

ПАК обладает также и собственной активностью. Этот карбоксилсодержащий полиэлектролит при относительно невысокой ММ активирует ретикуло-эндотелиальную систему [31], хотя более высокомолекулярные формы ПАК ее подавляют.

Введение ПАК в организм совместно с антигенами (например, эритроцитами) усиливает иммунный ответ, что свидетельствует об ее адьювантном действии. В то же время эти полиэлектролиты раздельно не являются антигенами. Мономерные модели звеньев указанных полимеров (пропионовая кислота, этилпиридин и т.д.) не проявляют адьювантного действия [32]. Адьювантное действие ПАК избирательно. Она проявляет свойства митогена и ионофора по отношению к В-лимфоцитам, но на Т-лимфоциты такого влияния не оказывает. Введение мышам ПАК с О-антителом

или с Н-антителом усиливает специфический иммунный ответ на оба антигена.

Конъюгаты ПАК с антигенами сальмонелл обладают эффективным защитным действием от вирулентного штамма этой же бактерии. Конъюгирование ПАК с полисахаридом и Н-белком впервые привело к созданию искусственной вакцины, защитная эффективность которой в 10–20 раз превышает эффективность исходного антигена. Возможно использование ПАК и некоторых ее производных для иммунологического лечения живых клеток [33].

ПАК обладает антивирусным действием [34], обусловленным способностью этого полимера адсорбироваться на поверхности клеток. Механизм антивирусного действия ПАК окончательно не выяснен. Предполагается, что она вызывает прямую дезактивацию вируса и зараженных клеток, образование интерферона, усиление фагоцитоза и увеличение иммунологической функции клеток. Антивирусная активность ПАК зависит от ее тактичности, ММ и ММР. Изотактическая ПАК обладает существенно большей антивирусной активностью, чем атактическая. Независимо от тактичности ПАК с $M < 5 \times 10^3$ не активны, а с $M > 2.5 \times 10^4$ токсичны в используемых дозах. Оптимум активности ПАК лежит в интервале ММ 6×10^3 – 1.5×10^4 . Изотактическая ПАК с узким ММР более активна, чем с широким [35].

СОЛИ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МЕТАЛЛАМИ И ОРГАНИЧЕСКИМИ ОСНОВАНИЯМИ

ПАК, как поликарбоновая кислота, легко образует соли с металлами и органическими основаниями. Соли получают действием на водные растворы ПАК неорганических оснований, а также солей других даже более сильных кислот.

В образовании солей участвуют не все карбоксильные группы ПАК. Растворимость этих солей в воде обусловлена природой катиона металла и количеством свободных карбоксильных групп. При нейтрализации ПАК водными растворами гидроксидов щелочных металлов, приводящей к образованию металлических поликарбонатов, происходит резкое возрастание вязкости, достигающее максимума вблизи точки нейтрализации. Максимум выражен тем резче, чем выше степень полимеризации ПАК. При избытке щелочи вязкость понижается.

ПАК реагирует с солями железа и тяжелых металлов, а также с дисперсным железом. Соли железа обладают специфической биологической активностью. Не растворимый в воде поликарбонат железа, содержащий до 29% Fe, запатентован как лекарственный препарат с пролонгированным

действием. Он применяется как донор железа при лечении анемии (малокровия) [36]. Его получают смешением водных растворов неорганической соли железа и ПАК или ее соли с щелочным металлом, аммиаком или органическим основанием.

В ИрИОХ СО РАН создан оригинальный лекарственный препарат феракрил, обладающий кровоостанавливающим действием (гемостатик) [37–50]. Он представляет собой 1%-ный водный раствор неполной соли железа, содержащей 0.05–2.5% Fe и отвечает формуле $\sim(\text{CH}_2-\text{CHCOOH})_m-(\text{CH}_2-\text{CHCOOFe}_{1/x}^x)_n\sim$, где $m > 150$, $x = 2$ и 3 , $n = 50$ – 100 .

Кровоостанавливающая активность феракрила (прочность сгустка, скорость остановки кровотечения) возрастает с увеличением содержания Fe. Однако при содержании железа более 2.5% соль ПАК теряет растворимость в воде [39].

Феракрил получают полимеризацией АК в водной среде при 50°C и инициировании редокс-системой $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8-(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$. Полимер выделяется в виде 4–8%-ного водного раствора или твердой субстанции [45]. Этот препарат является эффективным кровоостанавливающим средством местного действия и отличается от известных гемостатиков уникальным неспецифическим механизмом гемостаза, обусловленным способностью быстро образовывать полиэлектролитные комплексы с белками крови [37, 38].

Благодаря этому феракрил эффективен не только при нормальной, но и при патологической системе кровесвертывания (анемия, гемофилия, болезнь Верльгофа, афибриногемия и др.). Кроме того, феракрил обладает антимикробной активностью, которая зависит от концентрации ионов железа в полимере. С увеличением концентрации железа активность его в отношении стафилококка и синегнойной палочки проходит через максимум. Наиболее активно ингибирует рост этих культур полимер, содержащий 2.5% Fe [39, 40].

Феракрил также проявляет анестезирующий эффект. Он может использоваться для лечения ран, ожогов, язвы желудка, ушибов, аллергических дерматитов, отитов, гайморита и т.д.

Соли ПАК с некоторыми металлами токсичны для микроорганизмов и являются хорошими антисептиками. Взаимодействием феракрила с солями Cu, Co, Ni, в водной среде получены соответствующие биметаллические производные, обладающие антимикробной активностью [51, 52, 53]. Их бактерицидное действие существенно зависит от природы второго металла. Кобальтсодержащий полимер (кобакрил) наиболее активен по отношению к стафилококку, протею, синегнойной и кишечной палочкам. Минимальная бактериостатическая концентрация кобакрила по отноше-

нию к штаммам этих микроорганизмов находится в пределах 0.3–2.5 мг/мл (для медь- и никельсодержащих аналогов – 1.2–2.5 мг/мл) [54].

Синтезированы кобальтовые соли ПАК с различным содержанием ионов кобальта. При этом получены два типа полимеров, содержащих гидратированные ионы Co^{2+} или Co^{3+} . Образование последних обусловлено окислением Co^{2+} в Co^{3+} персульфатными инициаторами полимеризации. Они различаются строением, окраской (кремовая – для производных Co^{3+} и розовая – для производных Co^{2+}) и коэффициентом водопоглощения 890 и 440 г/г соответственно [55]. Полимеры такого типа благодаря высокому водопоглощению и антимикробной активности представляют несомненный интерес для медицинской практики, в частности как сорбенты экссудата при обширных ожогах.

Эффективной антимикробной активностью при низкой токсичности ($LD_{50} = 2$ – 3 г/кг) обладает 1%-ный водный раствор тройной соли ПАК, содержащей ионы Ni (97.0–99.8 мол. %), Hg (0.08–2.85 мол. %), Fe (0.08–0.12 мол. %) [56]. Ее бактериостатический эффект определяется концентрацией ионов ртути. Наибольшую активность по отношению к штаммам *E. coli*, *Prot. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* и стафилококка проявляет полимер, содержащий 5.7% Hg. На основе тройной металлической соли ПАК разработан клей, одновременно обладающий бактерицидным и фунгицидным действием [56].

Медная соль ПАК рекомендована для антимикробной отделки текстильных тканей [57].

На основе водного раствора медьюминной соли ПАК разработан фунгицид и бактерицид, содержащий 10 мас. % Cu [58] (наряду с ПАК может использоваться сополимер АК с 10–40% ее эфира).

Цинковая соль АК применяется для получения грибостойких водных сополимерных латексов [59]. В качестве сополимеров изучены метакрилат и малеинат цинка. Установлена зависимость биологических свойств латексов от лигандного окружения биоцидного центра.

Li-соли ПАК предложены в качестве маниако-депрессивных средств [60]. Они получены взаимодействием ПАК с LiOH в среде ацетона, спирта или диалкиламида карбоновой кислоты. Плохая растворимость указанных солей в воде обеспечивает их медленное удаление из организма. Это исключает необходимость частого употребления препарата.

Для защиты зубов от кариеса используется пленка, образующаяся на их поверхности при формировании кальциевой соли ПАК из этой поликислоты и ацетата кальция в присутствии активных компонентов (бактерициды, дезодоранты, фториды и т.п.) [61].

ПАК, в которой 40–85% групп COOH замещены ионами Al, является эффективным абсорбентом. Он используется для приготовления перевязочных материалов (бинты, салфетки, тампоны), поглощающие кровь и другие биологические жидкости [62].

Na-соли ПАК и ее сополимеров являются компонентами абсорбентов, входящих в состав тканых материалов, способных абсорбировать выделения из пор поверхности тела [63]. На основе композиций ПАК с фторидами щелочных металлов получен состав, предупреждающий карIES зубов [64].

Высокой антимикробной и фунгицидной активностью обладают полимеры и сополимеры триалкилакрилоилоксистананов и триалкилакрилоилоксиплюмбанов, а также диалкилдиакрилоилоксистананов и диалкилдиакрилоилоксиплюмбанов [65]. Эти металлоорганические соли ПАК получают полимеризацией соответствующих мономеров в блоке, растворе или эмульсии в присутствии органических пероксидов. Из таких стеклообразных или каучукоподобных полимеров могут быть созданы пленки и покрытия, устойчивые к биоповреждениям.

Продукты присоединения брома к длинноцепочечным тетраалкиламмониевым солям теломеров и полимеров АК являются достаточно устойчивыми антимикробными препаратами [66]. Они рекомендованы в качестве специфических мягких окислителей, расширяющих спектр воздействия производных тетраалкиламмониевых солей на патогенную микрофлору.

Взаимодействием ПАК с основаниями (урацилом или 5-мети尿ацилом(тимином)) получены синтетические аналоги нуклеиновых кислот. Они имеют полианионный характер благодаря наличию остаточных карбоксильных групп [67].

При взаимодействии Na-соли ПАК с сульфатом стрептомицина в зависимости от условий получены растворимые и нерастворимые полимерные антибиотики [68]. Степень модификации определяется конформационно-стериическими затруднениями и ионной силой растворов реагентов.

ЭФИРЫ, АНГИДРИДЫ, АМИДЫ И ДРУГИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПАК

Биологически активные полимеры на основе эфиров, ангидридов, амидов ПАК и их производных, построенных из звеньев $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{X}$, где X = OR, OCOR, NH₂, NR₂ и т.п., могут быть синтезированы тремя путями.

1. Прививка на матрицу ПАК мономерных реакционноспособных ФАВ с образованием валентных связей. Примером может служить син-

тез сульфаниламидных препаратов, гормонов и других биологически активных соединений, содержащих реакционноспособные группы OH или NH₂ [69].

2. Конденсация полиакрилоилхлорида, поликариламида, полиалкилакрилата или соли ПАК с ФАВ, содержащими соответствующие функциональные группы.

3. Гомополимеризация физиологически активных мономеров, содержащих фрагмент $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{=O})\text{Y}$, где Y – фармакофорная группа, связанная атомом кислорода или азота с акрильным заместителем.

Первые исследования, посвященные получению производных ПАК, содержащих реакционноспособные функциональные группы, принадлежат Kern [6, 7]. Взаимодействием полиметакрилата с гидразином он получил полиакрилгидразид, далее превращенный по Курциусу в полиакрилазид, а конденсацией с разнообразными карбонильными соединениями (около 50 альдегидов и кетонов) – в полиакрилгидразоны. Реакция полиметилакрилата с гидроксиламином привела к полиакрилгидроксамовой кислоте. При ее взаимодействии с солями Ag, Cu, Zn, Hg, Al, Co, Pb, Ti, Bi, U, Fe получены соответствующие металлические производные.

Это позволило синтезировать производные ПАК, содержащие самые разнообразные функциональные группы (NH₂, NR₂, NO₂, SO₃H, C₆H₄OH, NHCONH₂, аминотриазольная, оксидаэзольная), а также хромофорные заместители (т.е. высокомолекулярные красители).

К сожалению, эти выдающиеся исследования Kern не завершились изучением биологической активности синтезированных функциональных производных ПАК (несомненно многие из них в этом отношении представляют значительный интерес). Тем не менее они наметили пути синтеза новых физиологически активных полимеров, которые постепенно стали осуществляться.

Уже через 10 лет после публикации Kern были запатентованы полимеры и сополимеры акрилгидразида, химически связанного с пенициллином. Они представляют собой не растворимые в воде гранулированные препараты, содержащие около 12% антибиотика и обладающие иммuno-моделирующей активностью [70]. Еще через 10 лет промышленностью стал выпускаться сополимер акрилгидразида с акриламидом при соотношении звеньев 1 : 10, названный Хромэнзакрилом. Из него получен стабильный, растворимый, окрашенный полимерный коньюгат с карбоангидразой. При этом подавляющая часть акрилоилгидразидных звеньев связана с ферментом, и лишь небольшое их количество с хромофором [71].

В 1984 г. запатентован гидразид ПАК в качестве агента, препятствующего образованию тромбов [72]. Этот препарат, имеющий $M = 53.5 \times 10^3$, получен полимеризацией гидразида АК, синтезированного взаимодействием гидразингидрата с акриловой кислотой или с алкилакрилатами.

Одним из важнейших производных ПАК является полиакриламид (ПАА) [69]. ПАА при нагревании или изменении pH его растворов частично гидролизуется с образованием карбоксильных групп. Продукты частичного гидролиза ПАА также можно рассматривать как сополимеры акриламида с АК.

Наличие реакционноспособных аминогрупп в ПАА позволяет прививать к нему самые разнообразные функциональные заместители, в том числе входящие в состав физиологически активных соединений. Сополимер акриламида с N^6 -[N-(N-акрилоил-1-метоксикарбонил-5-аминогептил)пропионамидом (НАД) обладает коферментативной активностью по отношению к различным дегидрогеназам [73]. Активность снижается с увеличением содержания НАД в полимере. При высоком содержании НАД полимер является конкурентным ингибитором лактатдегидрогеназы за счет множественных взаимодействий с белком.

Гранулированные полиакрилаты могут быть использованы как "депо" лекарственных веществ, постепенно высвобождающие их в желудочно-кишечном тракте. С этой целью исследована диффузия в искусственный пищеварительный сок из прессованных лекарственных форм на основе полиалкилакрилатов фенобарбитала, фенацетина, медазипама, индометацина, лимонной кислоты, никотинамида, креатина и их комплексов с неосекатропином [74–76]. Препараты равномерно распределяются в полимерных гранулах. Диффузия этих веществ зависит от их pH и растворимости.

Сополимеры эфиров АК и метакриловой кислоты использованы для пролонгированного высвобождения дипрофилина и теофилина из таблеток [77].

Полиакрилатные латексы, содержащие бензилбромацетат, зарекомендовали себя как эффективныеfungициды [78].

Полиэтилакрилат используется в качестве полимерной матрицы для агрегатов меланина при получении косметических препаратов, в том числе солнцезащитных [79].

Особый интерес представляют замещенные полиалкилакрилаты, содержащие в алкильном радикале функциональную группу. Они могут представлять не только самостоятельный интерес как биологически активные полимеры, но и служить матрицами для прививки ФАВ. Так, напри-

мер, полимерные гидроксиалкилакрилаты, содержащие добавки хлорофилла, аскорбиновой кислоты, 5 α -аспаргиназы и казеина, запатентованы как биосовместимые материалы. Они могут быть использованы для волокон, обладающих антистромбогенными свойствами [80].

Полиэтилакрилат, содержащий в этильной группе кватернизированный атом азота, общей формулы – $(CH_2CHCOOCH_2CH_2NR^I R^{II} R^{III})^n + X^-$ (R^I, R^{II}, R^{III} – алкил, X – анион кислоты), а также их сополимеры с АК или метакриловой кислотой или их амидами обладают антивирусной активностью [81]. В концентрациях 0,1–2% они эффективны для борьбы с табачной мозаикой, мозаикой огурцов и другими вирусными заболеваниями растений.

Фармакологически активные полимерные алкилсульфинилалкилакрилаты рекомендованы в качестве резорбционных средств. Эти водорастворимые полимерные производные гормонов обладают хорошей совместимостью с кожей и тканями организма [82].

Гидрофильные липкие акриловые клеи получены сополимеризацией низкомолекулярных акриловых мономеров с 2-гидроксиэтилметакрилатом [83]. Они используются в медицинской практике в качестве переносчика лекарственных средств при контакте с кожей и в перевязочных материалах.

Для получения биологически активных производных ПАК весьма удобными синтонами являются акрилоилхлорид (АХ) и его полимеры. АХ используется при ацилировании ФАВ, содержащих гидроксильную или аминогруппу, с последующей полимеризацией или сополимеризацией полученных акрилоилокси- или акриламинопроизводных.

Разработан метод синтеза 2-акрилоилоксибензойной кислоты. Ее полимеризацией инициируемой пероксидом бензоила в среде диоксана получена поли-2-акрилоилоксибензойная кислота, обладающая антитромбогенным эффектом и биосовместимостью [84–87].

Взаимодействие поли-2-акрилоилоксибензойной кислоты с 2-гидроксиэтиламинами – $R_{3-n}N(CH_2CH_2OH)_n$, где $n = 1–3$, R = H, Me – приводит к соответствующим аммониевым солям. Соль с $Me_2N(CH_2CH_2OH)$ хорошо растворяется в воде и, обладая биосовместимостью, проявляет выраженное антитромбогенное действие [86–89].

При попытке осуществить реакцию аскорбиновой кислоты с АХ в среде ацетона (с целью получения мономера, дальнейшая полимеризация которого привела бы к полиакрилоиласкорбиновой кислоте) был получен циклический диметилкеталь – 5,6-изопропилен- α -аскорбиновая кислота,

т.е. продукт конденсации аскорбиновой кислоты с ацетоном [90].

Осуществлена конденсация полиакрилоилхлорида с аскорбиновой или салициловой кислотами в присутствии акцептора HCl. Конденсация полимера-носителя с салициловой кислотой протекает за счет фенольной гидроксильной группы. В полученных полимерах, наряду с основными звеньями $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOH}$, содержатся также звенья $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$ и сохраняется незначительное количество звеньев $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COCl})-$. Поэтому их следует рассматривать как сополимер трех соответствующих мономеров. Эти полимеры проявляют антимикробную активность [90, 91].

Ацетилсалициловая кислота реагирует с полиакрилоилхлоридом с образованием смешанного ангидрида. В полученном полимере также содержатся $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$ звенья. Он является донором аспирина с пролонгированным действием и одновременно обладает антимикробной активностью [92]. Введение ациламиногруппы в боковой ацильный радикал оксациллина и феноксиметилпенициллина несколько снижает его антимикробную активность [93]. При полимеризации акрилоилкапнициллина разрушается до 50% β -лактамных колец производных оксациллина, в результате чего в полимере образуются звенья пенициллоиновой кислоты. Тем не менее полимерные пенициллины обладают высокой антимикробной активностью, сопоставимой с активностью исходных мономеров.

AX также используют для фиксации макромолекулярных биологически активных соединений (ферменты, антитела, гормоны и т.п.) на поверхности молекулярных сит гомополимера или сополимера акриламида или акрилатов [94].

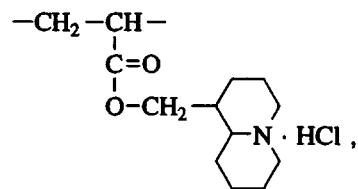
Полимерный носитель лекарственного препарата для лечения щитовидной железы синтезирован ацилированием 2-аминотиазола хлорангидридом акриловой кислоты с последующей полимеризацией полученного мономера [95]. Отщепление лекарственного вещества от этого полимера в модельной желудочной жидкости с pH 1.2 в отсутствие и присутствии белка и фермента-катализатора (альбумина и пепсина) осуществляется в 8–10 раз медленнее, чем от мономера.

Взаимодействием AX с α -, β - и γ -аминокислотами получены соответствующие карбоксиалкиламиды АК. Их полимеризация приводит к полизелектролитам типа “змейка в клетке”, обладающим ионообменными свойствами [96].

Полиакрилоиллупинин синтезирован радикальной полимеризацией акрилоиллупинина, полученного каталитической переэтерификацией этилакрилата лупинином [97].

Изучено влияние условий получения полиакрилоиллупинина на его гемостатическую ак-

тивность. Макромолекулярные характеристики и фармакологическая активность этого полимера, звено которого соответствует формуле



определенная природой растворителя и глубиной полимеризации. Наибольшей активностью обладает полиакрилоиллупинин, полученный при глубине полимеризации 30–40%, с $M_n = (1.5-1.8) \times 10^4$ [98].

Исследованы фармакологические свойства гидрохлорида [99]. В зависимости от ММ ($(9-42) \times 10^3$) LD_{50} полимера находится в пределах (42–97 мг/кг). С расширением ММР токсичность полимеров повышается. Полимеры обладают гемостатическим действием и в отличие от самого алколоида лупинина сокращают длительность кровотечения. Наиболее активен полимер с $M = 12 \times 10^3$.

Четвертичные аммониевые соли полиакрилоиллупинина обладают антибактериальной активностью [100]. Она повышается с удлинением алкильного радикала у атома азота. Однако у низкомолекулярных аналогов этого не наблюдается.

Полиакрилоилхлорид непосредственно конденсируется с соответствующими ФАВ.

Ацилированием хлорамфеникола (левомицетина) полиакриловым ангидридом с невысоким выходом получены полимеры с выраженной антимикробной активностью [101].

Ферменты, а также производные некоторых аминокислот модифицированы путем ковалентного связывания с сополимерами N-акрилоилморфина с N-акрилоксисукцинimidом. Первый мономер обеспечивает водорастворимость сополимера, а второй – взаимодействие с аминными группами белка [102].

Полимеризацией акрилоильных производных 3-гидрокси-1,3,5(10)-эстратриен-17-она и 3 α -гидрокси-5 α -андростан-17-она в присутствии азодизобутиронитрила получены полимеры, содержащие привитые молекулы стероидных гормонов, способные при гидролизе в организме отщеплять лекарственное вещество [103].

ИНТЕРПОЛИМЕРНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАК С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Исследования интерполимерных взаимодействий являются одной из новых быстроразвивающихся областей макромолекулярной химии [104–109].

Интерполимерные полиэлектролитные комплексы ПАК получают при взаимодействии ПАК с соответствующим биологически активным полимером или в процессе полимеризации на матрице ПАК физиологически активного мономера.

В зависимости от преобладающего типа взаимодействия между макромолекулами ПАК и партнера существуют два основных класса интерполимерных комплексов.

1. Поликомплексы (конъюгаты), образованные водородными связями. К ним, например, относится комплекс ПАК с неионным электронодонорным полимером—ПВП.

2. Полиэлектролитные комплексы ПАК типа полианион–поликатион, например, с поли-4-винилпиридином. Также существуют интерполимеры ПАК, стабилизированные одновременно ионными и водородными связями. Наконец, интерполикомплексы могут быть стехиометрическими или нестехиометрическими в зависимости от соотношения ПАК и полимера–партнера.

Полиэлектролитные комплексы ПАК являются простейшими моделями поликомплексов биологического происхождения и прочно вошли в практику биохимических исследований. Высокая и специфическая физиологическая активность ряда таких комплексов позволила найти им применение в медицине. Эффективная биологическая активность ПАК обусловлена ее способностью взаимодействовать с противоположно заряженными биополимерами (белки, ферменты), а также с клеточными мембранами [110].

Еще в 1948 г. было найдено, что при смешении концентрированных растворов ПАК и ПВП выпадает нерастворимый поликомплекс со стехиометрическим соотношением звеньев (1 : 1) [111–113]. Он построен за счет Н-связи карбоксильных групп ПАК с карбонильными группами ПВП. Комплексообразование между ПАК и ПВП исследовано весьма подробно [111–121]. Однако биологическая активность полученных интерполимерных комплексов при этом не изучалась. Тем не менее такие исследования весьма значимы для понимания механизма образования и природы биологически активных интерполимерных комплексов ПАК.

В противоположность комплексам ПАК с ПВП и с другими полимерами, содержащими электронодонорные атомы кислорода, ее интермолекулярное взаимодействие с разнообразными азотистыми полиоснованиями изучены достаточно подробно. Нельзя не отметить, что образование интерполимерных комплексов ПАК с биологически активными азотистыми полиоснованиями позволяют пролонгировать их фармакологическое действие или даже изменять его.

Смешение водных растворов ПАК, ПАА или ПЭИ приводит к образованию полиэлектролитных комплексов, состав которых зависит от pH-среды. В области pH около 6 происходит коацервация. При pH выше и ниже области расслоения взаимодействие изученных полиэлектролитов осуществляется в гомогенной фазе. В области pH > 6 полимерный комплекс содержит больше поликислоты, при pH < 6 в нем содержится больше ПЭИ. Структура и состав полиэлектролитного комплекса ПЭИ с ПАК исследованы электронно-микроскопически и спектрофотометрически [122].

По данным методов светорассеяния и седиментации в полиэлектролитном комплексе ПАК с линейным ПЭИ, являющимся мутагеном, 65% звеньев ПАК и ПЭИ соединяются ионными связями $-COO^-H_2N^+<$. Образование межзвенных амидных связей в водных растворах этого полиэлектролитного комплекса вплоть до глубоких конверсий протекает лишь внутрикомплексно и не приводит к сшиванию его макромолекул [123, 124]. Изучены закономерности взаимодействия ПАК с ПЭИ при различных концентрациях компонентов в водной среде [125].

Межмолекулярное амидирование с образованием ковалентных связей в водных растворах интеркомплексов ПАК и ПЭИ приводит к компактизации и существенному повышению стабильности. Полиэлектролитные комплексы ПАК с ПЭИ способны прочно связывать ионы переходных металлов [126]. Образующиеся при этом тройные полиметаллические комплексы как стехиометрические, так и нестехиометрические способны к взаимопревращению. Они могут обладать антимикробной активностью и рассматриваться как модели некоторых металлоферментов.

Наиболее хорошо изучены тройные интерполимерные металлокомплексы на основе ПАК, линейного ПЭИ и меди [127]. В этих комплексах ионы меди связывают цепи обоих полиэлектролитов.

Полиэлектролитный комплекс ПАК с ПЭИ используется для защиты полиэтиленовых катетеров от тромбообразования. На поверхности обработанных катетеров как тромбы, так и белковые отложения не появляются. Технология нанесения защитного покрытия достаточно сложна. Первой стадией процесса является радиационная прививка ПАК к ПЭ обязательно в присутствии кислорода воздуха. На второй стадии проводится формирование полиэлектролитного комплекса ПАК с ПЭИ. Оно осуществляется нейтрализацией ПАК под действием ПЭИ до глубокой степени взаимодействия. Вместо ПЭИ для этих целей может быть использован природный полимер – хитозан.

Полиэлектролитные комплексы ПАК с ПЭИ и с полиэтиленпиперазином использованы для получения мембран, устойчивых к биологически активным жидкостям. Они обладают эффективной диффузионной проницаемостью витамина В₁₂, глицина и мочевины [128].

Полиакрилат натрия и ПЭИ образуют в кислой среде нестехиометрические комплексы [124, 129]. Фазовому разделению в водно-солевых растворах нестехиометрических полиэлектролитных комплексов предшествуют глубокие структурно-химические превращения. Последовательное разрушение межцепных солевых связей сопровождается значительной компактизацией частиц с последующим диспропорционированием на два поликомплекса различного состава, близкого к стехиометрическому и обедненному ПЭИ по сравнению с исходным.

ПАК образует с амфолитным сополимером АК с 2-метил-5-винилпиридином комплекс, содержащий как ионные (солевые), так и водородные связи [130]. Максимальное число контактов осуществляется, когда на одну карбоксильную группу ПАК приходится одно любое звено полiamфолита. Это свидетельствует об образовании единой кооперативной системы ионных и водородных связей между ПАК и сополимером. На степень связывания сополимера мало влияет распределение в нем звеньев (т.е. изменение содержания звеньев обоих мономеров), но она существенно зависит от pH.

ПАК реагирует с бромидом поли-4-винил-этилпиридиния с отщеплением НВг в гомогенной среде (водный раствор, содержащий более 60% ДМФА) даже без выделения нерастворимого интерполимера [131]. В водной среде с меньшим содержанием ДМФА осаждается нерастворимый солеобразный полиэлектролитный комплекс. Это, по-видимому, указывает, что ДМФА функционирует как акцептор НВг. Нерастворимость поликомплекса объяснена гидрофобизацией макромолекул из-за блокирования разнородных ионогенных групп. Поскольку полиэлектролитный комплекс образуется лишь в узком интервале pH, рассматриваемая реакция обмена между полиэлектролитами напоминает кооперативные конформационные переходы в растворах нукleinовых кислот, белков и пептидов.

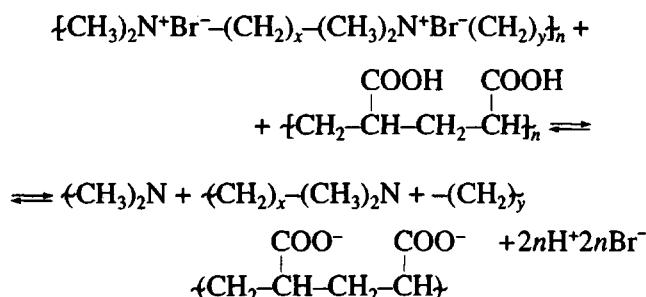
При реакции полиакрилата натрия с бромидом поли-4-винил-1-этилпиридиния или метасульфатом поли-1-винил-4-алкил-1,2,4-триазолия образуются нерастворимые стехиометрические полиэлектролитные комплексы [109]. Эти интерполимеры построены за счет солевых связей ионизованных карбоксильных групп ПАК и положительно заряженных кватернизованных атомов азота обоих азотсодержащих полимеров.

Взаимодействие акрилата натрия с частично алкилированным поли-1-винил-1,2,4-триазолом (ПВТ) приводит к образованию интерполимерных комплексов за счет ионных связей, некватернизованные звенья при этом остаются незатронутыми. Повышением концентрации полиакрилата Na в реакционной смеси можно получить растворимые нестехиометрические полиэлектролитные комплексы. Однако концентрация полиакрилата натрия выше некоторой критической величины вызывает образование нерастворимого комплекса [132].

При изучении аналогичной реакции полиакрилата Na с фторидом поли-4-винил-1-этилпиридиния также наблюдалось образование водорастворимых нестехиометрических полиэлектролитных комплексов [109, 133]. Нерастворимый комплекс состава 1 : 1 получают при повышенной концентрации фторида. Взаимодействием ПАК с поли-1-винил-1,2,4-триазолом, являющимся слабым основанием, в водной среде (pH 3.5) получен нерастворимый стехиометрический интерполимерный комплекс [109]. Его образование не зависит от концентрации компонентов и сопровождается повышением pH среды. Это указывает на то, что поликомплекс стабилизирован водородными связями с участием около 80% карбоксильных групп ПАК. При pH 5.5 интерполимерный комплекс разрушается в результате ионизации части карбоксильных групп ПАК. Смещением ПАК и ПВТ в нейтральной среде с последующим подкислением до pH 3.2 удается получить водорастворимый нестехиометрический интеркомплекс. В результате реакции ПАК с четвертичными солями ПВТ получены полиэлектролитные комплексы, в которых карбоксилатные группы образуют ионные (солевые) связи с кватернизованными атомами азота [109]. Это, в частности, указывает на то, что при смещении ПАК и ПВТ значительно понижается pH. Эти поликомплексы устойчивы в широком интервале pH. Предполагается, что в кислой среде некватернизованные атомы азота в триазольном кольце могут образовывать с карбоксильными группами ПАК водородные связи [109].

Сложные специфические функции биологических систем обусловлены их высокой структурной и надмолекулярной организацией. Для выяснения непростого механизма биологических реакций изучены структуры, образующиеся при взаимодействии двух модельных органических полимеров. В частности, исследован механизм комплексообразования в системе ПАК-ионен [134]. Реакции образования полиэлектролитных комплексов ПАК с ионенами исследованы методами потенциометрического титрования и дисперсии оптического вращения [135]. Ионены являются полимерными четвертичными аммониевыми солями, содержащими кватернизованный атом

азота в основной цепи. Они обладают высокой биологической активностью. Реакция между ПАК и этими полиэлектролитами, протекающая с понижением рН, приводит к образованию нерастворимого полиэлектролитного солевого комплекса по схеме



Равновесие реакции смещается вправо титрованием смеси полиэлектролитов растворами NaOH.

Химическое строение ионенов существенно влияет на направление их реакции с ПАК, т.е. на структуру начальных интерполимеров. Однако молекулярная структура конечных продуктов реакции для всех ионенов идентична.

Взаимодействие поликарилата Na с алифатическими ионенами приводит к образованию нерастворимых высокомолекулярных полиэлектролитных комплексов [136]. Введение избытка поликарилата Na в водный раствор 5,6-ионенбромида сначала приводит к образованию поликомплекса эквимольного состава, выделяющегося в отдельную фазу. Далее он растворяется, превращаясь в водорастворимый нестехиометрический комплекс [137].

Методами турбидиметрического титрования и скоростной седиментации изучена реакция поликарилата Na с 5,6-ионеном- $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5(\text{CH}_3)_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_6]_n(2\text{Br}^-)_n$, приводящая к образованию водорастворимого нестехиометрического полиэлектролитного комплекса состава 3 : 1. По данным метода светорассеяния, ММ и размеры частиц поликомплекса не зависят от способа его получения и равны 660000 ± 3000 и $330 \pm 20 \text{ \AA}$ соответственно [135, 137].

В последние два десятилетия все большее внимание исследователей привлекают комплексы синтетических полиэлектролитов с глобулярными белками [138–140]. Особый интерес представляют нестехиометрические полиэлектролитные комплексы ПАК, являющиеся простейшими моделями поликомплексов биологического происхождения, таких как нуклеопротеиновые, гликопротеиновые и т.п.

ПАК образует водорастворимые комплексы с противоположно заряженными полипептидами (поли-L-лизин) и белками (альбумин, глобулин и др.). Они представляют интерес как принципи-

ально новые биологически активные макромолекулярные соединения, в частности искусственные антигены [141]. Запатентованы также комплексы ПАК с полилизином, обладающие антивирусной активностью [142].

Образование физиологически активных интерполимерных комплексов ПАК с противоположно заряженными биополимерами (полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты), а также с клеточными мембранами обусловлено ее способностью к кооперативным взаимодействиям. При этом образуются как стехиометрические, так и нестехиометрические полиинтеркомплексы [143].

Исследовано взаимодействие ПАК с гидрохлоридом поли-L-лизина. Примечательно, что ПАК вытесняет из последнего HCl с образованием интерполимерных солей ПАК с поли-L-лизином состава 3 : 2 или 1 : 1 [144–146]. Аналогично протекает реакция ПАК с гидробромидом поли-L-лизина, приводящая к образованию полиэлектролитного комплекса [147–152]. При этом в солеобразовании участвуют 88% карбоксильных групп ПАК.

С целью создания моделей биологических мембран получены интерполимеры ПАК с поли-L-глутаминовой кислотой, содержащей в боковых цепях эфиры холестерина [153].

Кооперативное взаимодействие ПАК, сшитой 2.5% этилендиметакриламида, с белками (лизоцим, сывороточный альбумин, гемоглобин) приводит к интерполимерным комплексам [154]. Исходный полимер использовался в микродисперсной форме. На основании термодинамического анализа взаимодействия карбоксильных групп в составе сетки продемонстрирована энталпийно-энтропийная компенсация [155].

Изучено образование интерполимерного комплекса ПАК с сывороточным альбумином, гемоглобином, глобином и трансферрином в нейтральной водной среде (рН 7) [156]. Введением ионов Cu^{2+} в раствор получены растворимые и не растворимые в воде комплексы. При этом связывание ПАК с протеином обеспечивалось образованием хелатного звена, в котором ионы Cu^{2+} локализованы около центра. Растворимость поликомплексов зависит от природы протеина и коррелирует с их изоэлектрической точкой. В системах ПАК–гемоглобин– Cu^{2+} , ПАК–глобин– Cu^{2+} нерастворимые комплексы образуются при рН выше изоэлектрической точки. Растворимость поликомплекса также определяется соотношением $\text{Cu} : \text{PAK}$ и протеин : ПАК.

Получены и достаточно подробно исследованы поликомплексы ПАК с желатином [157, 158]. Однако возможность их применения в медицинской практике еще предстоит выяснить.

Комплексообразование ПАК с инсулином изучено методом поляризованной люминесценции

[159]. Это позволило определить подвижность макромолекул обоих полимеров в интерполимерном комплексе. При образовании комплекса в макромолекуле ионизированной ПАК возникает межмолекулярная структура, стабилизированная молекулами инсулина. Для изучения возможности использования таких комплексов в качестве доноров инсулина при оральном применении исследовано их взаимодействие с протеазами желудочно-кишечного тракта (пепсин, трипсин и α -химотрипсин). При этом обнаружено, что комплекс ПАК с инсулином не защищает последний от действия ферментов, тем не менее замена ПАК на полиметакриловую кислоту (ПМАК) позволила получить пероральную лекарственную форму инсулина с пролонгированным действием. Такое различие комплексов ПАК и ПМАК с инсулином по отношению к протеазам обусловлено гидробфобными взаимодействиями в макромолекуле ПМАК [160].

Ферменты образуют комплексы с полианинами в том числе с ПАК. Свойства таких конъюгатов зависят от условия получения. При взаимодействии ПАК с α -химотрипсином под действием реагента Вудворда К активность растворимого конъюгата возрастает с уменьшением количества конденсирующего реагента [161]. При этом степень связывания фермента практически не уменьшается, в связи с чем для достижения максимальной активности достаточно одноточечного связывания. Образование же последующих связей снижает активность. Аналогично получены конъюгаты химотрипсина с сополимером АК и ВП [162, 163]. 1 г такого конъюгата содержит до 500 мг фермента. Препарат отличается высокой стабильностью и активностью.

Для повышения выработки антител в организме вводится в качестве антигена комплекс ПАК с нуклеиновой кислотой. Он используется совместно с адьювантом (альгинат Na, гидроксид алюминия и т.п.) [164].

СОПОЛИМЕРЫ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ МОНОМЕРАМИ И ПОЛИМЕРАМИ

Сополимеры АК и ее производных (акрилаты, акриламид и др.), в том числе физиологически активные, можно разделить на два основных класса.

1. Сополимеры, образующиеся при сополимеризации акрилового мономера $\text{CH}_2=\text{CHC(O)X}$ ($X = \text{OH}, \text{OR}, \text{NH}_2, \text{NR}_2$) с другим непредельным мономером, содержащим группу, обладающую химиотерапевтическим действием.

2. Сополимеры, имеющие структуру интерполимеров, т.е. двух полимеров, химически связанных между собой валентными связями. Они могут

быть получены прививкой на матрицу ПАК или ее производных другого активного полимера (при этом могут использоваться сшивающие агенты), а также полимеризацией на матрице ПАК соответствующего мономера.

Наконец, возможна полимеризация на той или иной полимерной матрице акрилоилокси-, акрилоиламино-, виниловых- или аллильных производных ФАВ.

Акриловая кислота часто используется в качестве сомономера для синтеза биологически активных сополимеров. Их обычно получают методом радикальной сополимеризации.

АК, в частности, легко сополимеризуется с акриламидом, акрилонитрилом, акрилатами, метакрилатами, 1-винилпирролидоном, малеиновым ангидридом, стиролом и т.п. Некоторые из этих сополимеров можно получить путем полимераналогичных превращений, например частичным гидролизом полиакриламида, полиакрилонитрила или полиакрилатов. При этом АК является ионогенным сомономером, повышающим не только растворимость сополимеров в воде, но и изменяющим их физиологическую активность, в частности за счет образования полианионов. Реакционные центры сополимеров АК могут быть использованы для связывания физиологически активными веществами различной природы.

Сополимеризация АК и ВП, инициируемая ДАК приводит к получению сополимеров [165], токсичное действие которых снижается с уменьшением содержания звеньев АК. При оптимальном соотношении сомономеров в сополимере $LD_{50} = 800$ мг/кг [166].

Сополимер АК с 55% ВП (Na-5) усиливает развитие повышенной чувствительности замедленного типа к золотистому стафилококку [167]. Этот эффект объяснен стимулированием полимерами миграции Т-лимфоцитов из центральных лимфоидных органов в периферические, стимулированием кооперативного взаимодействия между Т и В лимфоцитами, лимфоцитами и макрофагами. В результате усиливаются клеточные реакции повышенной чувствительности замедленного типа.

Изучено влияние сополимера АК с ВП, введенного в систему взаимодействующих макрофагов и клеток тимуса, на хелперную активность тимоцитов. Взаимодействие тимоцитов с макрофагами приводит к дозреванию (или созреванию) части клеток тимуса в Т-клетки, обладающие хелперной активностью [168]. Сополимер АК с ВП стимулирует иммунный ответ к антигенам возбудителей столбняка и коклюша. Конформационные превращения таких сополимеров в водной среде изучены достаточно подробно [169].

На основе сополимеров ПАК с винилпиридином получены полимерные гидрогели, обладающие тромбозистентными свойствами, а также кровезаменители [170]. Амфотерный характер этих полимеров (полиамфолитов) придает им сходство с белками. Они обладают высокой проницаемостью по отношению к молекулам воды и ионам небольшого размера. Такие полимеры нашли применение в медицине для получения тромбозистентных материалов.

Сополимеры АК и ВП обладают иммуномодулирующим действием. Эти сополимеры значительно менее токсичны (LD_{50} 800–200 мг/кг), чем сама ПАК. Правда, с уменьшением ММ ослабляется иммунный ответ. Однако введение в состав этих сополимеров микроэлементов (Zn и Co) приводит к увеличению содержания антителообразующих клеток. Таким образом, удалось получить синтетические сополимеры АК и ВП, обладающие иммуномодулирующими свойствами, малой токсичностью и незначительным воздействием на жизненно важные функции организма при однократном применении. Сополимер АК и ВП рекомендован как иммунологический адъювант для получения высокоактивных антисывороток [171]. Иммунотропная активность этого сополимера и его конъюгатов с различными антигенами хорошо изучена.

Эти полимерные металлокомплексы стимулируют не только иммуногенез, но и гемопоэз. Их физиологическое действие выше, чем у отдельных компонентов полиметаллокомплексов, и зависит от стабильности последних, состава, структуры, ММ сополимера, природы и содержания иона металла [172].

Изучена фармакокинетика распределения этих сополимеров и их металлокомплексов в крови и в органах мышей после внутривенного введения [173]. Макромолекулярная конформация и гидродинамические характеристики сополимеров АК и ВП состава 1 : 1, а также образование ими эквимольных комплексов с кобальтом и цинком изучены методами светорассеяния, вискозиметрии и потенциометрии. Более стабильны комплексы, включающие две карбоксильные группы на атом металла. При этом комплекс с Zn^{2+} в 7 раз устойчивее комплекса с Co^{2+} . Стабильность комплекса сополимеров выше, чем гомополимеров АК. Такие комплексы проявляют специфическое физиологическое действие. Наличие ионов металлов уменьшает их токсичность, придает им антивирусную, противоопухолевую и antimикробную активность [174, 175]. Введение в сополимеры АК и ВП ионов металлов также придает им качественно новые свойства: стимулирует гемопоэз, усиливает иммунно- и гемостимулирующие

свойства исходного полимера при малой токсичности. Эти свойства можно регулировать изменением состава, ММ полимера-лиганда, природы металла и его содержания в комплексе.

Изучены особенности влияния полимерных металлокомплексов на разные этапы иммуногенеза, дифференцировку и пролиферацию кроветворных стволовых клеток и динамику состава периферической крови [176].

Сшивирующими агентами в интерполимерных комплексах сополимеров АК и ВП с сывороточным альбумином могут являться ионы Cu, Zn, Mn, Fe, Co, Ni. Исследованы физико-химические особенности комплексообразования ионов металлов с макромолекулой сополимера. Определены константы устойчивости комплексов в зависимости от природы иона металла, pH и других условий. Изменение соотношения компонентов при комплексообразовании позволяет получить растворимые или нерастворимые тройные интерполимерные комплексы полиэлектролит-металл-белок [177].

Сополимеры АК и ВП, различающиеся составом и ММ, были модифицированы диаминами, N-гидроксисукцинидом, ε-аминокапроновой кислотой и некоторыми другими биологически активными соединениями [178]. Иммунные и общебиологические свойства таких полимеров зависят от ММ, состава сополимера, степени его модификации и природы модифицирующего агента. Ряд этих сополимеров обладает выраженной иммуностимулирующей активностью и низкой токсичностью. Осуществлено ковалентное связывание антигенов белковой и углеводной природы с сополимером АК с ВП и его производными.

Подробно изучено строение и протекторные свойства полученных макромолекулярных комплексов. Сополимер АК с ВП использован для получения антител к фрагментам иммуноглобулина G [179]. Конъюгаты цельных молекул иммуноглобулина G, а также их Fab- и Fc-фрагментов с сополимером АК и ВП (Nf-5) обладают более выраженными иммуногенными свойствами по сравнению с исходными неконъюгированными с полиэлектролитом антигенами.

Введение в организм животных сополимера АК и ВП совместно с О-антителом усиливает иммунный ответ на оба антигена [180]. Этот полиэлектролит обеспечивает фенотипическую коррекцию генного контроля иммунного ответа на основные антигены сальмонелл.

На основе конъюгата сополимера АК и ВП с полисахаридом и Н-белком получена искусственная вакцина, активность которой в 10–20 раз выше, чем у исходных антигенов. Осуществлена

ковалентная конъюгация вирусного антигена (гемаглютинина вируса гриппа) с сополимером АК и ВП, функционирующим как нетоксичный адъювант [181].

Объединение в одной макромолекуле антигена, митогена и полиэлектролита привело к созданию нового класса физиологически активных полимеров [182, 183].

Полимерные производные 6-аминопенициллановой кислоты (пенициллина) синтезированы ацилированием активного фрагмента молекулы пенициллина сополимером АК с ВП [184]. Продукты этой реакции обладают значительной антимикробной активностью, не уступающей активности низкомолекулярных пенициллинов. При соединением пенициллина к водорастворимым сополимерам АК с ВП, активированным этокси-хлорформиатом, получены полимерные пенициллины [185, 186]. Подобные соединения образуются путем сополимеризации акрилоильных производных оксациллина с ВП. Они имеют более низкую ММ, чем полимерные пенициллины, полученные гомополимеризацией [187]. При прививке акрилоилпенициллина на целлюлозе сохраняется антимикробная активность полимерных пенициллинов. Предполагается, что антимикробное действие сополимеров обусловлено отщеплением антибиотика [188].

Аналогично пенициллинам к сополимеру АК с ВП были привиты и другие антибиотики (стрептомицин, канамицин и левомицин) [189]. Ацилированием левомицина (хлорамфеникола) сополимером АК с ВП получены привитые полимеры с антибактериальной активностью. Примечательно, что ацилированный хлорамфеникол обладает выраженной антибактериальной активностью, тогда как низкомолекулярные эфиры хлорамфеникола в этом отношении не активны.

При конденсации хлорамфеникола (левомицетин) с сополимером АК с ВП образуются полимерные эфиры этого антибиотика, активные при лечении сепсиса животных [190].

Водорастворимые физиологически активные сополимеры получены сополимеризацией АК и ВП с метакриловыми и кротоновыми производными аминосалициловой кислоты в блоке или растворе в присутствии инициатора. Для улучшения растворимости в воде сополимеры переводят в Na-соль [191].

Гидрофильные водонерастворимые материалы медицинского назначения получены сополимеризацией глицидилакрилата, акрилата и ВП в среде аprotонного растворителя в присутствии органических пероксидов или азосоединений. Та-

кие сополимеры могут использоваться для изготовления мембран, пленок, катетеров, контактных линз, пломб и стоматологических протезов [192].

Акриламид и акрилонитрил в качестве сомономеров редко применяются для получения биологически активных полимеров. Однако в производстве материалов медицинского назначения сополимеры акриламида заняли достойное место. Так, сополимеры АК с акриламидом и стиролом использованы для иммобилизации глобулина [193]. Изучено влияние содержания акриламида в сополимерах на их поверхностные свойства и на скорость флукутации. Для применения в хирургии запатентованы сополимеры АК с акрилонитрилом, полученные при инициировании додецилмеркаптаном и CH_2Br_3 . Раствор этого сополимера в ДМСО вводят в реакцию с 2-диметиламиноэтилмеркаптаном. Изделия из привитого таким образом сополимера обрабатывают водным раствором гепарина, что придает им антитромбогенные свойства [194].

Сополимеры АК с алкилакрилатами ($\text{C}_8\text{--C}_{18}$) гидроксиалкилакрилатом, глицидилакрилатом, N-(1,1-диметил-3-оксобутил)акриламидом, ММА применяются для получения биосовместимых материалов, в частности контактных линз и искусственных хрусталиков глаза [195–201]. Для получения гидрофильных глазных линз также рекомендованы сополимеры солей АК и метакрилата или 75–85 частей высшего алкилакрилата с $M > 10^6$. Их получают сополимеризацией АК и алкилакрилата в массе с последующей нейтрализацией карбоксильных групп этиленимином [197, 198].

Эфиры АК являются сомономерами в сополимерах, используемых в качестве защитных покрытий для лекарственных препаратов не растворимых в желудочном соке, но растворяющихся в кишечном тракте [202].

Введение в противоглаукомные препараты пилокарпин и карбохол добавок сополимера АК и метакриловой кислоты значительно повышает интенсивность и продолжительность их действия [203].

Радикальной чередующейся сополимеризацией АК с малеиновым ангидридом с последующим гидролизом сополимера получен полианион, являющийся индуктором интерферона и обладающий противоопухолевым действием [204]. Фармакологическая, интерфероногенная и противовирусная активность этого сополимера изучена на модели вируса клещевого энцефалита. При этом установлено, что сополимер оказывает заметное противовирусное действие, но обладает маловыраженной интерфероногенной активностью. Наиболее выраженное противовирусное

действие проявляет сополимер с соотношением звеньев 1 : 9 с $M = 2.5 \times 10^6$.

Для получения ассоциатов типа биологических мембран осуществлена совместная кристаллизация ПАК с камфорой [205]. Очевидно, что в этих образованиях макромолекулы ПАК связаны с молекулами камфоры водородными связями. Хотя подобные ассоциаты трудно отнести к сополимерам АК, они представляют несомненный интерес.

Полимерные пленки на основе тройных сополимеров виниловых производных 1,4-нафтохинона, АК и стирола обладают бактерицидными свойствами [206].

Изучена адсорбция альбумина латексами сополимера АК со стиролом [207]. Механизм адсорбции объяснен образованием водородных связей между молекулами альбумина и карбоксильными группами сополимера.

ПАК, радиационно привитая к ПЭ, рекомендована как носитель для иммобилизации протеолитических ферментов, уреазы и субклеточных органелл [208]. Этот носитель также может использоваться для иммобилизации человеческого альбумина в присутствии конденсирующего агента (ВгCN, гексаметилдиамин, 1-оксибензотриазол и др.) [209].

Глюкозооксидаза с помощью карбодимида иммобилизована на АК путем радиационной прививки к ПЭ-пленке. Основным фактором, влияющим на активность фермента, является тип и толщина пленки, степень прививки АК. Наконец, этот сополимер после обработки полиэтиленимином или хитозаном (т.е. после образования на поверхности ПЭ полизелектролитного комплекса) может использоваться для изготовления гемосовместимых катетеров [210].

ПАК, привитая на целлюлозу, нашла применение для иммобилизации ферментов. Изучена иммобилизация на этом сополимере протеазы-С и коллитина [211].

Кинетика интерполимерных реакций, состав и активность образующихся полизелектролитных комплексов определяется конформацией привитых цепей, а также концентрацией белка в растворе, использованном для иммобилизации. Иммобилизация трипсина на привитом сополимере ПАК и целлюлозы позволяет стабилизировать этот фермент к действию ионизирующего излучения [212]. При этом протеолитическая активность иммобилизованного трипсина не снижается как при γ -облучении, так и при последующем длительном хранении. Напротив, активность неиммобилизованного трипсина после γ -облучения снижается на 10%, а при хранении в течение года

на 80%. Белки плазмы крови, γ -глобулин и альбумин сорбируются на пленках сополимера АК и этилена, модифицированных иммобилизованным на них тетрапептидом [213].

ПАК, привитая на целлюлозу, также использована для получения мембран, задерживающих альбумин и гепарин [214]. Разработана непрерывная технологическая схема получения интерполимерных комплексов привитого сополимера ПАК и целлюлозы с ферментами [215]. Установлена взаимосвязь условий получения и состава образующихся полизелектролитных комплексов с их ферментативной активностью.

Осуществлена привитая полимеризация АК к карбонатсилоксановому блок-сополимеру медицинского назначения, предварительно активированному озонированием и обработанному плазмой [216]. Мономер взаимодействует с полимерной основой не только путем поверхностной прививки, но и за счет реакции переэтерификации с образованием групп НО и НООС, что изменяет свойства исходного полимера. Фотохимической прививкой в присутствии водорастворимого фотоинициатора получены продукты присоединения сополимеров к шерсти [217]. Запатентован способ прививки акриловых эфиров к протеинам [218].

Особую группу биологически активных полимеров составляют сополимеры ПАК или ее производных с акрилоилокси- и другими непредельными производными ФАВ. Синтезированы сополимеры АК с акрилоилпроизводным салициловой кислоты¹, аденина, гепарина [219]. Сополимеризацией этих трех активных мономеров с акриламидом получены гидрогели. Набухаемость и коэффициент диффузии сополимеров зависят от их структурных особенностей, ММ диффундирующего вещества и концентрации сомономера, обладающего физиологической активностью. На основе ПАК разработан полимерный лекарственный препарат – бензокайн; препарат не растворим в воде, поскольку в качестве сшивающего агента использовали ϵ -аминокапроновую кислоту. Этот анестетик обладает пролонгирующим действием [220].

Сополимеризацией АК с акрилоильными производными 3-гидрокси-1,3,5(10)-эстратриен-17-она и 3 α -гидрокси-5 α -андростан-17-она получены сополимеры, содержащие привитые молекулы стероидных гормонов. Они способны при гидролизе в организме отцеплять лекарственное вещество [69]. Сополимеризацией альбумина, в котором терминалная аминогруппа ацилирована акрилоилхлоридом, синтезирован макромолекулярный

¹ Данные появились через 3 года после наших исследований [84].

конъюгат с точечным присоединением полимера-носителя к белку [221].

В качестве субстрата для иммобилизации протеинов, а также носителя при синтезе пептидов, олигосахаридов запатентован сополимер алкилакрилатов с продуктами конденсации акриламида с ПЭ или полипропиленгликолем [222].

Водорастворимые физиологически активные полимерные производные адениновых нуклеотидных коферментов синтезированы взаимодействием сополимеров АК, содержащих глицидильные (или бутандиол-глицидилглицерильные) и холиновые сложноэфирные остатки с аденинфосфатами (АТФ, АДФ и АМФ) [223]. Производные АТФ, полученные таким путем, являются лучшими субстратами для гексокиназы, чем свободные коферменты, а производные АДФ лучшими субстратами для ацетаткиназы. Производные АМФ активируют гликогенфосфорилазу значительно хуже, чем свободный АТФ.

Наряду с методом синтеза конъюгатов ПАК, основанном на связывании с биологически активным полимером, например белком, разработан и другой оригинальный метод. Он заключается в формировании полимера-носителя (ПАК) на макромолекуле биологически активного полимера (белка и т.д.). Так была осуществлена сополимеризация N-акрилоильных производных ферментов с АК. Ацилированием трипсина акрилоилхлоридом получен макромономер, активность которого даже несколько выше, чем исходного фермента. Сополимеризация этого макромономера с акриламидом приводит к высокомолекулярному конъюгату, активность которого лишь незначительно меньше, чем исходного трипсина. Описаны аналогичные конъюгаты α -химотрипсина, фибронолизина и протеазы [224].

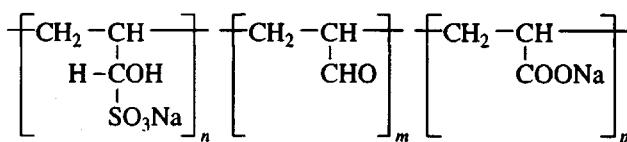
Медленно гидролизующиеся биологически активные полимеры с низкой температурой стеклования получены сополимеризацией триалкилакрилоил оксистананов с циклогексилакрилатом или фенилакрилатом в среде органического растворителя в присутствии радикального инициатора [225]. Они рекомендованы в качестве активных ингредиентов необрастающих красок для судов и красок с антибактериальными и инсектицидными свойствами, а также фитоксинов для обработки растений и семян. В качестве полимерных лекарственных средств предложены сополимеры АК с 5-винилсалациловой- и 5-ванилацетилсалациловой кислотами и их метиловыми эфирами [226].

Сополимеры АК и полиаллилсахарозы запатентованы как основа инъекционных составов, усиливающих действие гормонов, антигенов и различных химиотерапевтических веществ при parenteralном введении [227]. Эти нетоксичные со-

полимеры образуют комплексы с лекарственными средствами в эмульсиях типа масло-вода или вода-масло. Эмульгаторами служат твины, спаны и другие неионогенные амфотерные ПАВ.

В медицинской практике широко применяется природный антикоагулянт крови – гепарин, являющийся сульфированным мукополисахаридом [228]. В его макромолекуле содержатся функциональные группы SO_3Na , NHSO_3Na , COONa , обеспечивающие антикоагулянтное действие гепарина.

В ИрИОХ СО РАН созданы синтетические аналоги гепарина [229–239]. Это полимеры, одновременно содержащие функциональные группы SO_3Na , COONa , CHO , отвечают формуле



где $n = 100\text{--}300$, $m = 100\text{--}300$, $p = 350\text{--}400$.

Их можно рассматривать как сополимеры акрилата Na с частично сульфированным акролеином. Эти антикоагулянты получены неполным окислением надуксусной или азотной кислотами полиакролеина, содержащего максимальное количество альдегидных групп. При этом 35% из них превращается в карбоксильные группы, т.е. образуется сополимер акролеина с АК – сульфакрин [231–235]. Далее полученный полимер обрабатывают сернистой кислотой, после чего нейтрализуют NaOH . При хранении водных растворов сульфакрина в течение 6 месяцев его активность падает от 28 до 3.5 ед. В то же время порошкообразный препарат сохраняет свой состав и свойства в течение года [234].

Перспективной проблемой химии медико-биологических полимеров является создание полимеров, катализирующих нуклеофильные реакции, в частности обладающих повышенной гидролитической активностью по отношению к токсичным фосфорорганическим соединениям [240]. Такие полимеры были созданы на основе гидрогелей полиакриламида, включающих ненасыщенные производные оксимов, N-винилпирролидона, метилбутилметакрилата и изучена сорбция ими O,O-диэтил-n-нитрофенилфосфата (параоксона) в зависимости от структуры и состава [241–244]. Сорбционная способность таких гидрогелей определяется микроструктурой сшитого сополимера и природой вводимого в состав сетки

звеньев сомономера, что является удобным путем регулирования их сорбционных свойств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре литературные данные свидетельствуют о том, что к настоящему времени получены и изучены многочисленные биологически активные производные ПАК. Многие из них уже широко используются в медицинской практике и биохимических исследованиях.

Достаточно медленно протекающий метаболизм производных ПАК с высвобождением фармакологически активного агента, обеспечивающий его пролонгирующее действие, не только обусловил применение полимерных лекарственных препаратов, но и открыл перспективы создания новых и разнообразных физиологически активных производных ПАК.

При этом нельзя не подчеркнуть, что для создания полимерных лекарственных препаратов наружного применения на базе ПАК величина ММ полимера не имеет большого значения. Напротив, для создания инъекционных лекарственных и ветеринарных препаратов должны использоваться лишь относительно низкомолекулярные (30000–60000) полимеры и сополимеры.

К сожалению, до настоящего времени зависимость между стереохимией, микротактичностью и биологической активностью практически не изучалась. Надо полагать, что на биологическую активность производных ПАК может существенно влиять пространственное расположение функциональных групп относительно макроцепи, т.е. атактическая, синдио и изотактическая ПАК и ее производные будут различаться по своему физиологическому действию.

Авторы надеются привлечь своей статьей внимание химиков, биохимиков и фармакологов к биологически активным производным ПАК и тем самым инициировать новые исследования и разработки в данной области науки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Штаудингер Г. Высокомолекулярные органические соединения. Л.: ОНТИ, 1935. С. 333.
- Trommsdorff E., Hanwink R. // Chemie und Technologie der Kunststoffe. Leipzig: Johannes Wörner's Verlag, 1939. S. 350.
- Meyer K.H. // Die hochpolymeren Verbindungen. Leipzig: Verlag von Veit Comp., 1940. S. 100.
- Эллис К. // Химия синтетических смол. М.; Л.: Госхимиздат, 1940. Т. 2. С. 1544.
- Schildknecht C.E. // Vinyl and Related Polymer. New York; London: Wiley, 1952. P. 302.
- Kern W., Schulz R.C. // Angew. Chem. 1957. V. 69. S. 153.
- Kern W. // Makromol. Chem. 1957. B. 22. № 1/2. S. 31.
- Бреслер С.Е. // Успехи химии и технологии полимеров. 1957. Сб. 2. С. 110.
- Bevington J.C. // Radical Polymerization. London; New York: Intersci. Publ., 1961.
- Davidson R.L., Siting M. // Water-soluble resins. New York; London: McGraw-Hill, 1962.
- Polymer Handbook / Ed. by Brandrup J., Immergut E.H. New York; London: Acad. Press., 1966. P. II-143, II-292.
- Морозов Л.А. // Пласт. массы. 1967. № 11. С. 22.
- Polymer Handbook. New York: Acad. Press., 1975.
- Kirk-Othmer. Encyclopedia. New York: Reinhold Publ. Corp. 1978. V. 1. P. 330.
- Платэ Н.А., Васильев А.Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. С. 294.
- Платэ Н.А., Васильев А.Е. // Хим.-фармацевт. журн. 1980. № 7. С. 16.
- Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. // Антимикробные полимеры. Санкт-Петербург: Гиппократ, 1993.
- Самсонов Т.В. // Высокомолек. соед. А. 1979. Т. 21. № 4. С. 723.
- Regelson W. Water-Soluble Polymers / Ed. by Bikales N.M. New York: Dekker, 1973. P. 161.
- Ottenbrite R.M., Regelson W., Kaplan A. // Polymeric Drugs. / Ed. by Donaruma L.G. New York: Harper, 1978. P. 263.
- Ушаков С.Н. // Синтетические полимеры лекарственного назначения. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1962.
- Linnemann Ed. // Lieb. Ann. 1872. T. 163. S. 95.
- Linnemann Ed. // Lieb. Ann. 1874. T. 171. S. 291.
- Савицкая М.Н., Холодова Ю.Д. // Полиакриламид. Киев: Наукова думка, 1969.
- Полиакриламид / Под ред. Куренкова В.Ф. М.: Химия, 1993.
- Заявка 872996 Япония. 1986 // РЖХим. 1986. 23О643.
- Заявка 54-41320 Япония. 1977 // РЖХим. 1980. 6C552.
- Тр. Всесоюз. науч.-исслед. и испыт. ин-та мед. техники Минздрава СССР. 1987. № 7.
- Lu Mon, Ying F., Borodkin Saul. Pat. USA. 1987. // РЖХим. 1989. 23О370П.
- Заявка 64-31713 Япония. 1989 // Б. И. Сер. 3(2). 12. С. 83.

31. Хаитов Р.М., Алексеева Н.Ю., Молисашвили И.Я., Котипова Е.В., Насыров А.А. // Иммунология. 1982. № 5. С. 41.
32. Кабанов В.А., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // ЖВХО им. Д.И. Менделеева. 1982. Т. 27. № 4. С. 417.
33. Петров Р.В., Кабанов В.А., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Алексеева Н.Ю., Апарин П.Г. // Иммунология. 1983. № 5. С. 40.
34. Hodnett Ernest M. // Polym. News. 1982. V. 8. № 5. P. 162.
35. Mick K.-F., Rolly H., Burg K. // Makromol. Chem. 1977. B. 178. № 10. S. 2773.
36. Пат. 9834 Япония. 1965 // РЖХим. 1971. 23Н448П.
37. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Угрюмова Г.С., Анненкова В.М. Феракрил. Иркутск: Восточно-сибирское книжное изд-во, 1983. С. 40.
38. Анненкова В.З., Дианова Н.Г., Анненкова В.М., Угрюмова Г.С., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1982. Т. 16. № 3. С. 66.
39. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Угрюмова Г.С., Дианова Н.Г., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1984. Т. 18. № 8. С. 944.
40. Жданкович Е.Л., Трифонова О.А., Анненкова В.З., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 7. С. 883.
41. Воронков М.Г. // Наука и жизнь. 1984. № 12. С. 50.
42. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Дианова Н.Г., Воронков М.Г. Иркутск. 1987. 1с – Деп. в ВИНИТИ 23.03.87, № 2066-В.
43. Анненкова В.З., Угрюмова Г.С., Дианова Н.Г., Анненкова В.М., Воронков М.Г. Иркутск. 1987. 1 с – Деп. в ВИНИТИ 23.03.87, № 2065-В.
44. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Платонова А.Т., Анненкова В.М., Угрюмова Г.С., Конончук Г.М. А. с. 554677 СССР. // Б. И. 1979. № 46. С. 223.
45. Воронков М.Г., Платонова А.Т., Анненкова В.З., Конончук Г.М., Мацкевичене В.Б., Угрюмова Г.С., Анненкова В.М. А. с. 698622 СССР // Б. И. 1979. № 43. С. 17.
46. Пат. 2426469 Франция. 1980 // РЖХим. 1980. 21C87.
47. Пат. 4215106 США. 1980 // РЖХим. 1981. 8C546.
48. Пат. 698622 СССР. 1993 // РЖХим. 1993. 23C56.
49. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Анненкова В.М., Дианова Н.Г. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. по водорастворимым полимерам. Иркутск, 1979. С. 129.
50. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Анненкова В.М., Романькова Н.П., Бродская Э.И. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. по водорастворимым полимерам. Иркутск, 1979. С. 87.
51. Анненкова В.З., Казимировская В.Б., Жданкович Е.Л., Никифорова Т.И., Трифонова О.А., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1990. № 6. С. 34.
52. Заявка 5044141 РФ. 1992 // РЖХим. 1993. 4C340.
53. Пат. 2058326 РФ. 1996 // Б. И. 1996. № 11. С. 25.
54. Жданкович Е.Л., Трифонова О.А., Никифорова Т.И., Пушкинина Т.Я., Анненкова В.М., Анненкова В.З., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 9. С. 50.
55. Жданкович Е.Л., Анненкова В.З., Абзаева К.А., Страшникова Н.В., Бродская Э.И., Воронков М.Г. // Докл. РАН. 1995. Т. 340. № 2. С. 204.
56. Анненкова В.З., Жданкович Е.Л., Анненкова В.М., Воронков М.Г. Иркутск, 1991. 24 с. – Деп. в ВИНИТИ 15.04.91, № 3312.
57. Грузо Е.И., Розманова Л.Д. // Тез. докл. 8 Всесоюз. науч. симп. по синтетическим полимерам медицинского назначения. Киев: Наукова думка, 1989. С. 136.
58. Заявка 3608681 ФРГ. 1987 // РЖХим. 1988. 22O384.
59. Кузнецова Н.В., Колмаков А.О., Кабанова Л.В., Емельянов Д.И. // Тез. докл. 6 Всесоюз. конф. по металлоорганической химии, посвященной 100-летию со дня рождения академика Г.А. Разуваева. Нижний Новгород, 1995. С. 173.
60. Заявка 2297865 Франция. 1975 // РЖХим. 1977. 19C405П.
61. Заявка 94/16673 PCT WO. 1993 // РЖХим. 1996. 5T192.
62. Пат. 4454055 США. 1980 // РЖХим. 1985. 12T239.
63. Пат. 5357000 США. 1993 // РЖХим. 1996. 5T209П.
64. Пат. 5312883 США. 1992 // РЖХим. 1996. 4C236.
65. Пат. 146080 ПНР. 1989 // РЖХим. 1989. 21C624.
66. Мильгром А.Е., Шубенкин Н.Г., Бронштейн Л.М., Тибоненкова В.К., Чеголя А.С. // Высокомолек. соед. Б. 1983. Т. 25. № 3. С. 153.
67. Pitha I., Akashi M., Draminski M. // Biomedical Polymers / Ed. by Goldberg E.P. New York: Acad. Press., 1980. P. 271.
68. Scandac Joan, Roman-Danet Adelheid // Makromol. Chem. 1969. B. 127. № 2. S. 240.
69. Сугияма Кадзуо // Кобуси како. Polym. Appl. 1984. V. 33. № 4. С. 202.
70. Пат. 3514429 США. 1967 // РЖХим. 1971. 8Н452П.
71. Epton R., Marr G., Morgan G.L. // Polymer. 1977. № 4. P. 319.

72. Заявка 60-202108 Япония. 1984 // РЖХим. 1987. 7C597П.
73. Furukawa S., Urabe J., Okada H. // Eur. J. Biochem. 1981. V. 114. № 1. P. 101.
74. Kala H., Dittgen M., Schmollack W. // Pharmazie. 1976. V. 31. № 11. P. 793.
75. Dittgen M., Zessin G., Kala H. // Pharmazie. 1977. V. 32. № 12. P. 771.
76. Krowczynski L. // Polim. med. 1988. V. 18. № 3. P. 175.
77. Lehmann Klaus, Peterit Hans-Ulrich // Acta pharm. technol. 1988. V. 34. № 4. P. 189.
78. Jakubowski John // Bacteria time-kill Paint and Varnish Prod. 1974. V. 64. № 6. P. 27.
79. Пат. 4806360 США. 1987 // РЖХим. 1989. 24О369П.
80. Пат. 56-31949 Япония. 1973 // РЖХим. 1982. 22Т667П.
81. Пат. 4166846 США. 1978 // РЖХим. 1980. 70357П.
82. Batz H.G., Hofmann V., Ringsdorf H. // Makromol. Chem. 1973. V. 169. S. 323.
83. Пат. 5302629 США. 1992 // РЖХим. 1996. 5T140П.
84. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Анненкова В.М., Абзаева К.А. А. с. 829614 СССР // Б. И. 1978. № 3. С. 46.
85. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Абзаева К.А., Воронков М.Г. // Журн. прикл. химии. 1985. № 5. С. 1191.
86. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Абзаева К.А., Москвитина Л.Т., Казимировская В.Б., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. № 11. С. 1331.
87. Жданкович Е.Л., Мансурова Л.А., Скорнякова А.Б., Севастьянова Н.А., Казимировская В.Б., Слуцкий П.И., Абзаева К.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. № 9. С. 19.
88. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Анненкова В.М., Абзаева К.А., Казимировская В.Б., Шуберт Р.А., Локшин М.А. А. с. 1055130 СССР // Б. И. 1985. № 2. С. 26.
89. Анненкова В.М., Абзаева К.А., Анненкова В.З., Воронков М.Г. // Высокомолек. соед. Б. 1985. Т. 27. № 5. С. 368.
90. Воронков М.Г., Жданкович Е.Л., Абзаева К.А., Банникова О.Б., Никифорова Т.И. // Докл. РАН. 1993. Т. 333. № 6. С. 730.
91. Жданкович Е.Л., Абзаева К.А., Банникова О.Б., Никифорова Т.И., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1994. Т. 28. № 12. С. 40.
92. Абзаева К.А., Жданкович Е.Л., Шерстянникова Л.В., Банникова О.Б., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1997. Т. 31. № 9. С. 49.
93. Panarin E.F., Solovskij M.V. // Control Release. 1989. № 10. P. 119.
94. Заявка 2260184 ФРГ. 1972 // РЖХим. 1975. 11C385П.
95. Montheard Jean-Pierre, Vergraud Jean-Manrice, Chafi Nafa // Polym. Bull. 1988. V. 20. № 2. P. 177.
96. B. Ulrich Kaczmar, Sigrid Traser // Makromol. Chem. 1976. B. 177. № 7. S. 1981.
97. Хо Тхань Ван, Юнусов Г.Ш., Хамидов С.С., Каримов А., Мусаев У.Н. // Высокомолек. соед. Б. 1976. Т. 18. С. 668.
98. Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Каримов А., Ка занцева Д.С., Татаринова Н.Л., Насыров С.Х. // Ташкент. 1989. 11 с. – Деп. в ВИНИТИ 1989, № 3546.
99. Юнусов Г.Ш., Мирзахидов Х.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1979. Т. 13. № 3. С. 40.
100. Мирзахидов Х.А., Каримов А., Мусаев У.Н., Фахрутдинов С. // Ташкент. 1989. 9 с. – Деп. в ВИНИТИ 1989, № 3540.
101. Панарин Е.Ф., Шумихина К.И. //Хим.-фармацевт. журн. 1974. Т. 8. № 9. С. 16.
102. Veronese F.M., Largajolli R., Visco C., Ferruti P., Mucci A. // Appl. Biochem. and Biotechnol. 1985. V. 11. № 4. P. 269.
103. Ghosh Malay // Polym. Mater. Sci. and Eng. Proc. ACS Div. Polym. Mater.: Sci. and Eng. Washington D. C., 1987. V. 57. P. 815.
104. Бектуров Е.А., Бимендина Л.А. // Интерполимерные комплексы. Алма-Ата: Наука, 1977.
105. Tsuchida E., Abe K. // Advances in Polymer Science. Berlin: Springer-Verlag, 1982. V. 45.
106. Кабанов В.А., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. А. 1979. Т. 21. № 2. С. 247.
107. Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Успехи химии. 1982. Т. 51. № 9. С. 1447.
108. Philipp B., Linow K.J., Dautzenberg H. // Acta Chim. Hung. 1984. V. 117. № 1. P. 67.
109. Нефедов Н.К. Дис. ... канд. хим. наук. Иркутск: Иркутский ин-т орган. химии СО АН СССР, 1987.
110. Паписов И.М., Барановский В.Ю., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1975. Т. 17. № 9. С. 2104.
111. Dohry A., Boyer-Kaweroki F. // Bull. Soc. Chem. Belges. 1948. V. 57. P. 280.
112. Фролова В.А., Бимендина Л.А., Бектуров Е.А. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1983. № 4. С. 27.
113. Фролова В.А., Бимендина Л.А., Бектуров Е.А. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1979. № 5. С. 32.
114. Tsutsui T., Nakano H., Tanaka R., Tanaka T. // Кобунси ромбунсю. 1978. Т. 38. № 8. С. 517.

115. Смолянский А.Л., Бимендина Л.А., Роганова З.А., Бектуров Е.А. // Изв. КазССР. Сер. хим. 1983. № 1. С. 20.
116. Бимендина Л.А., Фролова В.А., Смолянский А.Л., Бектуров Е.А. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1984. № 5. С. 39.
117. Boger-Kawenoki F. // Compt. Rend. Acad. Sci. 1966. V. 263. № 2. P. 203.
118. Фролова В.А., Бимендина Л.А., Бектуров Е.А. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1984. № 6. С. 47.
119. Калготная Р.И., Зезин А.Б., Волынский А.Л. // Тез. докл. 8 Всесоюз. конф. по высокомолекулярным соединениям. Казань, 1973. С. 112.
120. Polderman A. // Biopolymers. 1975. V. 14. P. 2181.
121. Курмакбаева А.А., Бимендина Л.А., Бектуров Е.А. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1985. № 3. С. 41.
122. Кабанов В.А., Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Литманович Е.А. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 228. № 6. С. 1408.
123. Гришина Н.В., Рогачева В.Б., Лопатина Л.И., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1985. Т. 27. № 6. С. 1154.
124. Рогачева В.Б., Рыжиков С.В., Щорс Т.В., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1984. Т. 26. № 11. С. 2417.
125. Kotz J., Kosmella S., Ebert A. // Acta Polymerica. 1992. B. 43. № 6. S. 313.
126. Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Успехи химии. 1982. Т. 51. № 9. С. 1447.
127. Зезин А.Б., Кабанов Н.М., Кокорин Л.И., Рогачева В.Б. // Высокомолек. соед. А. 1977. Т. 19. № 1. С. 118.
128. Бромберг Л.Е., Эльцефон Б.С. // Высокомолек. соед. А. 1989. Т. 31. № 9. С. 1994.
129. Рогачева В.Б. Дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 1970.
130. Савинова И.В., Федосеева Н.А., Евдаков В.И., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1976. Т. 18. № 9. С. 2050.
131. Зезин А.Б., Рогачева В.Б., Шактурова Т.В. // Тез. докл. VIII Всесоюз. конф. по электронной микроскопии. Киев, 1969. С. 16.
132. Нефедов Н.К., Ермакова Т.Г., Касаикин В.А., Зезин А.Б., Лопырев В.А. // Высокомолек. соед. А. 1985. Т. 27. № 7. С. 1496.
133. Нефедов Н.К., Касаикин В.А., Татарова Л.А., Ивлева Е.М., Ермакова Т.Г., Лопырев В.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 288. № 6. С. 1418.
134. Гуляева Ж.Г., Зезин А.Б., Разводовский Е.Ф., Берестецкая Т.З. // Высокомолек. соед. А. 1974. Т. 16. № 8. С. 1852.
135. Tsuchida E., Osada Y., Sanada K. // J. Polym. Sci. A-2. 1972. V. 10. P. 1852.
136. Tsuchida E. // Makromol. Chem. 1974. B. 175. № 3. S. 603.
137. Гуляева Ж.Г., Полетаева О.А., Калачев А.А., Касаикин В.А., Зезин А.Б. // Высокомолек. соед. А. 1976. Т. 18. № 12. С. 2800.
138. Мустафаев М.И., Гончаров В.В., Евдаков В.П., Кабанов В.А. // Докл. АН СССР. 1975. Т. 225. № 3. С. 721.
139. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Белова В.В., Евдаков В.П. // Мол. биология. 1978. Т. 12. № 6. С. 1264.
140. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Гончаров В.В. // Высокомолек. соед. А. 1981. Т. 23. № 2. С. 261.
141. Кабанов В.А., Мустафаев М.И., Норимов А.Ш., Петров Р.В., Хаштов Р.М. // Докл. АН СССР. 1978. Т. 243. С. 1330.
142. Заявка 2359621 ФРГ. 1973 // РЖХим. 1976. 9C374П.
143. Kuranoto N., Sakamoto M., Komiyama J., Jjima T. // Makromol. Chem. 1984. B. 185. № 7. S. 1419.
144. Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Каргин В.А. // Высокомолек. соед. Б. 1969. Т. 11. № 5. С. 327.
145. Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Каргин В.А. // Биофизика. 1970. Т. 15. С. 389.
146. Зезин А.Б., Луценко В.В., Рогачева В.Б., Алексина О.А., Калюжная Р.И., Кабанов В.А., Каргин В.А. // Высокомолек. соед. А. 1972. Т. 14. № 4. С. 772.
147. Панчев А.О. // Высокомолек. соед. Б. 1974. Т. 16. № 3. С. 198.
148. Рогачева В.Б., Зезин А.Б., Каргин В.А. // Высокомолек. соед. Б. 1970. Т. 12. № 11. С. 826.
149. Зезин А.Б., Луценко В.В., Изумрудов В.А., Кабанов В.А. // Высокомолек. соед. А. 1974. Т. 16. № 3. С. 600.
150. Луценко В.В., Зезин А.Б., Калюжная Р.И. // Высокомолек. соед. А. 1974. Т. 16. № 11. С. 2411.
151. Shinoda K. // Polym. J. 1974. V. 8. № 2. P. 202.
152. Fujie Akira, Hayashi Naoya, Kawai Tohru // Kobunshi ronbunshu. 1975. № 10. P. 618.
153. Arnold S.C., Ferrito M.S., Lenz R.W., Tirrell D.A. // Am. Chem. Soc., Polym. Prepr. 1986. V. 27. № 1. P. 42.
154. Писарев О.А., Кузнецова Н.П., Мишаева Р.Н., Самсонов Г.В. // Высокомолек. соед. Б. 1985. Т. 27. № 4. С. 261.
155. Мишаева Р.Н., Кузнецова Н.П., Самсонов Г.В. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Интерполимерные комплексы". Рига: Зиннатне, 1989. С. 131.
156. Ozturk S., Yucel F., Mustafaev M., Cirakoglu B., Sarac S., Bermek E. // 35th IUPAC Congr. Istanbul, 1995. Abstrs II. Sec. 4-6. P. 815.

157. Панчев А. // Науч. тр. Висш. селскостоп. институт 13 Коларов Пловдив. 1978. Т. 23. № 2. С. 31.
158. Измайлова В.Н., Боброва Л.Е., Фалязи Б.Г., Долинный А.И. // Успехи научной фотографии. М.: Наука, 1977. С. 133.
159. Ануфриева Е.В., Гликкина М.В., Шевелева Т.В. // Высокомолек. соед. Б. 1973. Т. 15. № 9. С. 704.
160. Катковский С.Б. // Тез. докл. I Науч. конф. по высокомолекулярным соединениям. М., 1968. С. 19.
161. Patel R.P., Lopiek D.W., Brown S.P., Price S. // Biopolymers. 1967. V. 5. № 6. P. 577.
162. Торчилин В.П., Тищенко Е.Г., Смирнов В.Н., Чазов Е.И. // Биоорган. химия. 1976. Т. 2. № 3. С. 399.
163. Чазов Е.И. // Биоорган. химия. 1976. Т. 2. № 12. С. 1687.
164. Пат. 3725545 США. 1971 // РЖХим. 1974. 5Н425П.
165. Иванова А.С., Дасаева А.Д., Демин Ю.М., Берзова Н.В., Берестецкая Т.З., Мищенко Б.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. № 6. С. 49.
166. Нажметдинов А.М., Алексеева Н.Ю., Филатова Е.Д., Хаитов Р.М. // Иммунология. 1981. № 4. С. 61.
167. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф., Копейкин В.В. // Антибиотики. 1978. Т. 23. № 5. С. 419.
168. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф., Копейкин В.В. // Антибиотики. 1976. Т. 21. № 10. С. 876.
169. Берестецкая Т.З., Горяинов Д.А., Свиридов П.Д. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. "Водорастворимые полимеры и их применение". Иркутск, 1987. С. 161.
170. Муратходжаев Ф.Н., Батыrbеков А.А., Сирота А.Р., Рафиков Р.З. // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 8. С. 40.
171. Нажметдинов А.М., Хаитов Р.М., Норимов А.Ш. // Микробиология. 1979. № 9. С. 4.
172. Нажметдинов А.М., Дишикант И.П., Хаитов Р.М. // Иммунология. 1980. № 2. С. 50.
173. Рашидова С.М., Ходжаев С.Г., Хаитов Р.М. // Тез. докл. Всесоюз. симп. по синтетическим полимерам медицинского назначения. Ташкент, 1990. С. 210.
174. Rashidova S.Sh., Urinov E.U., Knodjaew S.G. // Makromol. Chem., Macromol Symp. 1986. № 4. P. 233.
175. Rashidova S.Sh., Urinov E.U., Knodjaew S.G. // MACRO'87; 31st IUPAC Macromol. Symp. Mersburg, 1987. Abstr. Pap. Microsymp. 4. Microsymp. 551. s. a. 98.
176. Батыrbеков А.А., Ходжаев С.Г., Гашев М.Ш., Рафиков Р.З., Рашидова С.М. // Тез. докл. 14 Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. М., 1989. Т. 1. С. 407.
177. Ханларов Т.Г., Мустафаев М.М. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Интерполимерные комплексы". Рига: Зинатне, 1989. С. 314.
178. Берестецкая Т.З. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Водорастворимые полимеры и их применение". Иркутск, 1987. С. 12.
179. Лимарева Т.Д., Ражнер Г.М., Меняющева Г.А., Берестецкая Т.З., Некрасов А.В. Иммунология. М.: Медицина, 1989. С. 10.
180. Хаитов Р.М., Алексеева Н.Ю., Мошиашвили И.Я., Кожинова Е.В., Насыров А.А. // Иммунология. 1982. № 5. С. 41.
181. Синяков М.С., Норимов А.Ш., Некрасов А.В., Хаитов Р.М., Петров Р.В. // Тез. докл. I Всесоюз. биофизического съезда. М., 1982. Т. 3. С. 55.
182. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауплаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983. С. 122.
183. Петров Р.В., Кабанов В.А., Хаитов Р.М., Некрасов А.В., Алексеева Н.Ю., Апарин П.Г. // Иммунология. 1983. № 5. С. 40.
184. Панарин Е.Ф., Шумихина М.В. А. с. 522192 СССР // Б. И. 1976. № 27. С. 76.
185. Панарин Е.Ф., Соловский М.В., Беров М.Б. А. с. 403694 СССР // Б. И. 1973. № 15. С. 25.
186. Панарин Е.Ф., Соловский М.В., Заикина Н.А., Гаврилова И.И., Зинченко Т.А., Жукова М.В. // Тез. докл. Всесоюз. симп. по синтетическим полимерам медицинского назначения. Ташкент, 1993. С. 25.
187. Панарин Е.Ф., Соловский М.В., Беров М.Б., Жукова М.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 10. С. 2300.
188. Шишлиянникова Н.Ю. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М.: Московский текстильный ин-т, 1985.
189. Панарин Е.Ф., Шумихина К.И. // Хим.-фармацевт. журн. 1974. Т. 8. № 9. С. 16.
190. Трахтенберг М.Г., Соколов Л.Б. // Тр. ЛенНИИ антибиотиков. Л., 1972. Вып. 9. С. 112.
191. А. с. 405909 СССР. 1972 // РЖХим. 1975. 11C387П.
192. Заявка 53-145877 Япония. 1977 // РЖХим. 1979. 20T507П.
193. Hisashi Tatai, Hiroyuki Sakurai, Toshiro Suzawa, Hajime Yasuda // J. Appl. Polym. Sci. 1994. V. 51. № 7. P. 1277.
194. Пат. 55-38964 Япония. 1972 // РЖХим. 1981. 8О8П.
195. Пат. 3503942 США. 1965 // РЖХим. 1967. 3О459П.
196. Пат. 3803093 США. 1972 // РЖХим. 1975. 5С450П.
197. Пат. 3787378 США. 1973 // РЖХим. 1975. 3С268П.
198. Пат. 3957740 США. 1974 // РЖХим. 1977. 1С300П.
199. Пат. 4035316 США. 1975 // РЖХим. 1978. 8Т366П.
200. Пат. 5331073 США. 1992 // РЖХим. 1996. 5Т193П.

201. Заявка 2699541 Франция. 1992 // РЖХим. 1996. 5Т200.
202. Пат. 11916 Япония. 1966 // РЖХим. 1970. 11Н840П.
203. Башкатова С.Т., Кренцель Б.А., Родин И.М., Вильнер М.М. // Хим.-фармацевт. журн. 1978. Т. 12. № 7. С. 101.
204. Ottenbrite R.M., Enright N., Munson A., Kaplan A. // Am. Chem. Soc., Polym. Prepr. 1979. V. 20. № 1. P. 600.
205. Georgio S., Kern R. // Ultramicroscopy. 1987. V. 21. № 3. P. 251.
206. Pitha J., Akashi M., Draminski M. // Biomedical Polymers/Ed. by Goldberg E.P. New York: Acad. Press., 1980. P. 271.
207. Shirahama H., Suzawa T. // Colloid and Polym. Sci. 1985. V. 263. № 2. P. 141.
208. Davidenko T.I., Andronati S.A. // Prag. Meet Macromol: 30th Microsymp. Polym. Supported Org. Reagents and Catal. Programme. Praque, 1987. P. 105.
209. Muller-Schulte D., Horster F.A. // Polym. Bull. 1982. V. 7. № 2/3. P. 77.
210. Венгерова Н.А., Бурдыгина И.Ф., Копылова Е.М., Скорикова Е.Е., Рудман А.Р., Эльцефон Б.С. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Интерполимерные комплексы". Рига, 1989. С. 384.
211. Скокова И.Ф., Иванова М.В., Вирник А.Д. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 1993. Т. 36. № 6. С. 93.
212. Иванова М.В., Скокова И.Ф., Довбий Е.В., Вирник А.Д. // Тез. докл. VIII Конф. по старению и стабилизации полимеров. Черноголовка, 1989. С. 132.
213. Nakajima Kensuke, Hirano Yoshiaki, Jida Takeo, Nakajima Akio // Polym. J. 1990. V. 22. № 11. P. 985.
214. Сидерко В.М., Бильдюкович Т.Д., Кануцкий Ф.Н., Бильдюкович А.В. // Тр. НИИ физ.-хим. проблем Белорусского гос. ун-та. 1986. 4078823/23-05.
215. Скокова И.Ф., Юданова Т.Н., Иванова М.В., Высоцкая Е.П., Вирник А.Д. // Тез. докл. II Всесоюз. конф. "Интерполимерные комплексы". Рига, 1989. С. 333.
216. Тверской В.А., Ставрова С.Д., Ефремова Е.П., Будрис С.В., Чихачева И.П., Райгородский И.М. // Тез. докл. I Всесоюз. конф. по полимерам медицинского назначения. Иваново, 1986. С. 92.
217. Barker P.S., Botton R.A., Guthrie J.T., Beddows C.G. // The Immobilisation of Bovine Serum Albumin and Enzymes Onto Wool-co-acrylic Acid Copolymers Prepared by Photochemical Grafting. Polym. Photochem. Pt. VI. 1982. V. 2. № 2. P. 87.
218. Пат. 20461 Япония. 1964 // РЖХим. 1970. 15С604П.
219. Ташимухамбетова Ж.Х. // Тез. докл. Конф. молодых ученых химического факультета. М.: МГУ, 1988. С. 112.
220. Mank R., Kala H., Strule M. // Pharmazie. 1988. V. 43. № 10. P. 692.
221. Постников В.А., Добровольская Н.В. // Тез. докл. VI Всесоюз. симп. синтетических полимеров медицинского назначения. Алма-Ата, 1983. С. 98.
222. Meldal Morten P. Pat. 5352756 USA. 1993 // РЖХим. 1996. 4C237.
223. Fuller C.W., Bright H.J. // J. Biol. Chem. 1977. V. 262. № 19. P. 6631.
224. Платэ Н.А., Валуев Л.И., Чупов В.В. // Высокомолек. соед. А. 1980. Т. 22. № 9. С. 1963.
225. Пат. 4064338 США. 1976 // РЖХим. 1978. 14C378П.
226. Bailey D., Tirrell D., Vogl O. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. 1976. V. 14. № 11. P. 2725.
227. Пат. 3919411 США. 1974 // РЖХим. 1976. 13O287П.
228. Перлик Э. Антикоагулянты. Л.: Госхимиздат, 1965. С. 51.
229. Воронков М.Г., Платонова А.Т., Анненкова В.З., Анненкова В.М., Мацкевичене В.Б., Угрюмова Г.С. А. с. 766601 СССР // Б. И. 1980. № 36. С. 14.
230. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Платонова А.Т., Анненкова В.М., Мацкевичене В.Б., Угрюмова Г.С. А. с. 621148 СССР // Б. И. 1980. № 1. С. 268.
231. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Угрюмова Г.С., Анненкова В.М., Романькова Н.П., Платонова А.Т., Казимировская В.Б. // Хим.-фармацевт. журн. 1981. Т. 15. № 3. С. 35.
232. Воронков М.Г., Анненкова В.З., Романькова Н.П., Бродская Э.И., Анненкова В.М. // Высокомолек. соед. А. 1981. Т. 23. № 7. С. 1666.
233. Анненкова В.З., Угрюмова Г.С., Платонова А.Т., Анненкова В.М., Казимировская В.Б., Романькова Н.П., Воронков М.Г. // Хим.-фармацевт. журн. 1982. № 4. С. 54.
234. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Шиляева Н.П., Воронков М.Г. // Высокомолек. соед. Б. 1985. Т. 27. № 6. С. 421.
235. Анненкова В.З., Анненкова В.М., Шиляева Н.П., Воронков М.Г. // Высокомолек. соед. А. 1985. Т. 27. № 11. С. 2311.
236. Пат. 2444053 Франция. 1980 // РЖХим. 1980. 24O321П.
237. Пат. 2900736 ФРГ. 1980 // РЖХим. 1981. 5O236П.
238. Пат. 2286754 Канада. 1980 // РЖХим. 1980. 20O278.
239. Анненкова В.З., Платонова А.Т., Анненкова В.М., Романькова Н.П., Казимировская В.Б., Угрюмова Г.С., Воронков М.Г. // Тез. докл.

- IX Междунар. симп. по химии органических соединений серы. Рига: Зинатне, 1980. С. 101.
240. Moss R., Bodical D., Durst H.D. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 20. P. 2433.
241. Синани В.А., Валуев Л.И., Чупов В.В., Платэ Н.А. // Высокомолек. соед. А. 1988. Т. 30. № 10. С. 2088.
242. Андрианов А.К., Осинкин Ю.А., Чупов В.В., Платэ Н.А. // Высокомолек. соед. Б. 1991. Т. 32. № 4. С. 270.
243. Андрианов А.К., Осинкин Ю.А., Игонин В.Е., Платэ Н.А. // Высокомолек. соед. А. 1991. Т. 33. № 5. С. 1093.
244. Miroslava Hesie, Desanka Njegovan // J. Serb. Chem. Soc. 1996. V. 61. № 8. P. 637.

Biologically Active Derivatives of Polyacrylic Acid

K. A. Abzaeva, M. G. Voronkov, and V. A. Lopyrev

*Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo 1, Irkutsk 664033 Russia*

Abstract—Data available in the literature on the biologically active derivatives of polyacrylic acid (PAA) and their possible application in pharmacology and medicine are summarized. The properties of various compounds, including the PAA salts with metals, organic and organometallic bases, PAA derivatives (esters, anhydrides, amides, etc.), interpolymer complexes, and copolymers of PAA and its derivatives are considered, and their pharmacological activity and interactions with biological substrates are described.