

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
ІМ. В.І. ВЕРНАДСЬКОГО

СЛІПКАНЬ АНАСТАСІЯ ВАЛЕРІЇВНА



УДК 54-386:546.719

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОФОСФАТУ,
НАВАНТАЖЕНИХ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ДИРЕНІЮ(III)**

02.00.01 – неорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Штеменко Олександр Васильович,
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», завідувач кафедри неорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший дослідник
Колотілов Сергій Володимирович,
Інститут фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України, завідувач відділу пористих речовин і матеріалів

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Дзязько Юлія Сергіївна,
Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В.І. Вернадського НАН України, провідний науковий співробітник лабораторії мембранних і сорбційних матеріалів та процесів

Захист відбудеться «7» листопада о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03142, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03142, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34.

Автореферат розісланий « 27 » вересня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хімія комплексних сполук d-металів не втрачає своєї актуальності протягом багатьох років. Це пов'язано із широким спектром корисних властивостей цих сполук, серед яких на особливу увагу заслуговує біологічна активність.

Комплексні сполуки диренію(III), за рахунок почверного зв'язку Re–Re та можливості приєднання різноманітних біологічно активних лігандів, володіють унікальними властивостями, доведеними низкою біохімічних дослідів. Так, було встановлено протипухлинні, нефро- та гепатопротекторні властивості, антирадикальну активність та низьку токсичність для галогенокарбоксилатів диренію(III). Кожен із структурних типів відзначається характерними лише для нього властивостями та особливостями хімічної поведінки. Тому для таких унікальних речовин важливим є вибір форми доставки, яка дозволила б зберегти їх властивості та транспортувати без ушкоджень до клітини-мішені.

Важливими перевагами нанорозмірних форм є зниження побічних дій та збільшення стійкості препарату. У свою чергу, можливості націленої доставки дозволять донести діючу речовину до клітини-мішені без вивільнення її у кров пацієнта, що важливо при використанні токсичних речовин у терапії раку. Крім того, пролонгований вихід діючої речовини з наночасток забезпечує тривалу дію на пухлину, що збільшує ефективність застосованого препарату. У сучасній медицині вже використовуються неорганічні шаруваті наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені протипухлинними препаратами на основі комплексів d-металів. Тому актуальним є вивчення процесу інтеркаляції у наночастки цирконій гідрогенфосфату комплексних сполук диренію(III), адже цей тип наночасток дисоціює у кислому середовищі пухлини, у якому комплексні сполуки диренію(III) найбільш стійкі.

Одним із сучасних фармацевтичних напрямлень є комбінована терапія, що передбачає застосування речовин, здатних взаємопідсилювати біологічну дію один одного та зменшувати побічну дію на організм пацієнта. Попередні дослідження наукової групи під керівництвом д.х.н., проф. Штеменка О. В. показали, що необхідним залишається встановлення властивостей комбінованої системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин.

Враховуючи вищесказане, актуальним є розробка методів синтезу комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/ цис-платин, інтеркальованих у міжшаровий простір неорганічних фосфатних наночасток та встановлення фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих продуктів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" і є частиною наукових досліджень кафедри у рамках держбюджетних НДР: «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0114U002488, 2014-2016 рр.); «Сполуки та матеріали подвійного призначення на основі координаційних

та гібридних систем» (державний реєстраційний номер 0116U001717, 2016-2020 рр.); «Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю» (державний реєстраційний номер 0117U001159, 2017-2019 рр.); «Розробка наносистем для спрямованої доставки лікарських препаратів» (державний реєстраційний номер 0117U006416, 2017-2020 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є синтез наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) і системою комплексна сполука диренію(III)/цис-платин та встановлення їх фізичних та хімічних властивостей.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні *завдання*:

- синтезувати вихідні комплексні сполуки диренію(III) чотирьох структурних типів, а саме: цис-тетрахлороди- μ -карбоксилати, транс-тетрахлороди- μ -карбоксилати, трихлоротри- μ -карбоксилати та дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III);
- розробити методику синтезу наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою сполука диренію(III)/цис-платин;
- встановити склад та будову отриманих наночасток;
- дослідити фізичні та хімічні властивості отриманих наночасток;
- визначити умови та швидкість вивільнення сполук диренію(III) з наночасток цирконій гідрогенфосфату;
- дослідити можливості застосування продуктів інтеркаляції як біологічно активних речовин.

Об'єкт дослідження – процес інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин у міжшаровий простір наночасток цирконій гідрогенфосфату.

Предмет дослідження – синтез, будова та властивості продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) та системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин у наночастках цирконій гідрогенфосфату.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань використовували наступні методи дослідження: електронна абсорбційна спектроскопія – для дослідження перетворень, що відбуваються з комплексною сполукою диренію(III) у процесі інтеркаляції, порошкова рентгенівська дифракція, ІЧ-спектроскопія, енергодисперсійна рентгенівська спектроскопія, диференційний термічний аналіз – для встановлення складу та будови отриманих продуктів інтеркаляції, скануюча та трансмісійна електронна мікроскопія, метод електрофоретичного розсіювання світла – для встановлення розміру та форми наночасток, їх здатності до агрегації, рентгенофлуорисцентний аналіз – для визначення швидкості вивільнення активної речовини з наночасток, МТТ та КФ-тест – для визначення цитотоксичності продуктів інтеркаляції.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було синтезовано і виділено 32 нових продукти інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цирконій гідрогенфосфат та 8 продуктів інтеркаляції системи

комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/цирконій гідрогенфосфат. Методами електронної абсорбційної спектроскопії та рентгенівської порошкової дифракції встановлено склад та будову отриманих сполук.

Вдосконалено методику синтезу однієї з вихідних сполук диренію(III), а саме трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III). Запропонований метод синтезу дозволив збільшити вихід комплексної сполуки.

Розроблено нову методику синтезу продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у наночастки цирконій гідрогенфосфату, що дозволило збільшити відсоток включення активної речовини в отриманому продукті у порівнянні з аналогами.

Встановлено, що отримані наносистеми проявляють протипухлинну та нефропротекторну властивості, а також проникну здатність до живої клітини.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методики синтезу можуть бути використані для отримання форм нанорозмірної доставки комплексних сполук диренію(III) до клітини-мішені. Одержані продукти інтеркаляції можуть бути застосовані у нанотерапії онкологічних захворювань.

Результати досліджень використані при підготовці лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей ВНЗ.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача полягає у зборі та аналізі літературних даних за темою дисертації, обранні способів вирішення поставлених наукових завдань, синтезі вихідних координаційних сполук та продуктів їх інтеркаляції у наночастки, проведенні експериментальних досліджень, обробці одержаних даних та публікації результатів роботи.

Постановка цілей та завдань дослідження, аналіз та узагальнення результатів, формулювання наукових положень та висновків, написання статей та тез проведені спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Штеменком О. В.

Авторка виражає щире подяку члену-кореспонденту НАН України, д.х.н, проф. Мчедлову-Петросяну М. О. (Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків) за допомогу при дослідженні розміру та дзета-потенціалу наночасток, проф. Агураму С. (Університет Валенсії, м. Валенсія, Іспанія) за допомогу при отриманні зображень трансмісійної електронної мікроскопії, а також к.б.н. Жолобак Н. М. (Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного, м. Київ) за дослідження біологічних властивостей наночасток.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідалися на: VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології (м. Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.); IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 29-30 березня 2016 р.); XVI наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2017» (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.); VIII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (м. Дніпро, 26-28 квітня 2017 р.); IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100th anniversary of Fedir Babichev (с. Kyiv, 4-9 June 2017); XIII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2-4

травня 2018 р.); XX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (118 найменувань) на 14 сторінках, п'яти додатків. Загальний обсяг дисертації складає 159 сторінок друкованого тексту (з них 13 сторінок – додатки). Дисертація містить 9 таблиць, 87 рисунків (з них 12 рисунків у додатках) та 3 діаграми.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, визначені мета та завдання дослідження, викладені наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У *першому розділі* розглянуто загальну характеристику комплексних сполук з почверним зв'язком метал-метал, показано актуальність вивчення цих сполук та можливості застосування як протипухлинних агентів.

Також описано необхідність використання нанорозмірних носіїв ліків для деяких біологічно активних сполук. Показано переваги використання неорганічних шаруватих наночасток як форм доставки ліків.

У *другому розділі* наведені використані вихідні сполуки і матеріали, методики одержання вихідних сполук Ренію та наночасток, методи дослідження, які були використані у роботі, а саме ІЧ- та електронна абсорбційна спектроскопія, порошкова рентгенівська дифракція, скануюча та трансмісійна мікроскопія, енергодисперсійна та рентгенофлуоресцентна спектроскопія, термічний та хімічний аналізи.

У *третьому розділі* описано синтез та результати фізико-хімічних досліджень продуктів інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) у наночастки цирконій гідрогенфосфату.

Синтез та дослідження властивостей наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III).

Згідно даних попередніх досліджень поведінки вихідних комплексних сполук диренію(III) у розчинах, кожен із представників чотирьох структурних типів має свою характеристичну смугу поглинання у видимій області електронного спектру поглинання (ЕСП), а цирконій гідрогенфосфат (ZrP) не має екстремумів у цьому діапазоні. Тому за перетвореннями комплексної сполуки диренію(III), що відбувалися з нею у ході реакції, слідкували за допомогою електронної абсорбційної спектроскопії.

Слід відмітити, що реакційна суспензія, у якій проходив процес інтеркаляції комплексної сполуки у шари цирконій гідрогенфосфату, мала кисле середовище з рН=2.2, що обумовлене частковою дисоціацією цирконій гідрогенфосфату. Необхідно підкреслити, що у кислому середовищі відбувається стабілізація

кластерного фрагменту Re–Re, і, навпаки, при переході до значень $pH > 7$ комплексна сполука диренію(III) піддається деструкції.

Для виключення впливу розчинника на комплексну сполуку диренію(III) спостерігали за поведінкою сполук кожного структурного типу в обраному середовищі. У результаті експерименту було встановлено, що процеси, які проходять у процесі інтеркаляції із впливом розчинника не пов'язані.

З додаванням ZrP у співвідношенні комплекс диренію(III)/ZrP 1/5 та 1/30 для цис- $Re_2(C_2H_5COO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO$ спостерігалось збільшення інтенсивності характеристичного максимуму поглинання, який з часом змінював своє положення з 15625 cm^{-1} на 15150 cm^{-1} . Це свідчить про утворення нової сполуки у реакційній суспензії.

У ЕСП суспензії (рис. 1), у якій проходив процес інтеркаляції цис- $Re_2(RCOO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO$ в наночастки ZrP у мольному співвідношенні комплекс диренію(III)/ZrP 1/5 спостерігали зміщення характеристичного максимуму поглинання вже через одну добу. З часом інтенсивність піку в ЕСП зменшується, що свідчить про інтеркаляцію комплексної сполуки у міжшаровий простір наночасток. Така спектральна картина пояснюється взаємодією комплексних сполук диренію(III) та цирконій гідрогенфосфату, фосфатні групи якого заміщують аксіальні ліганди вихідної комплексної сполуки.

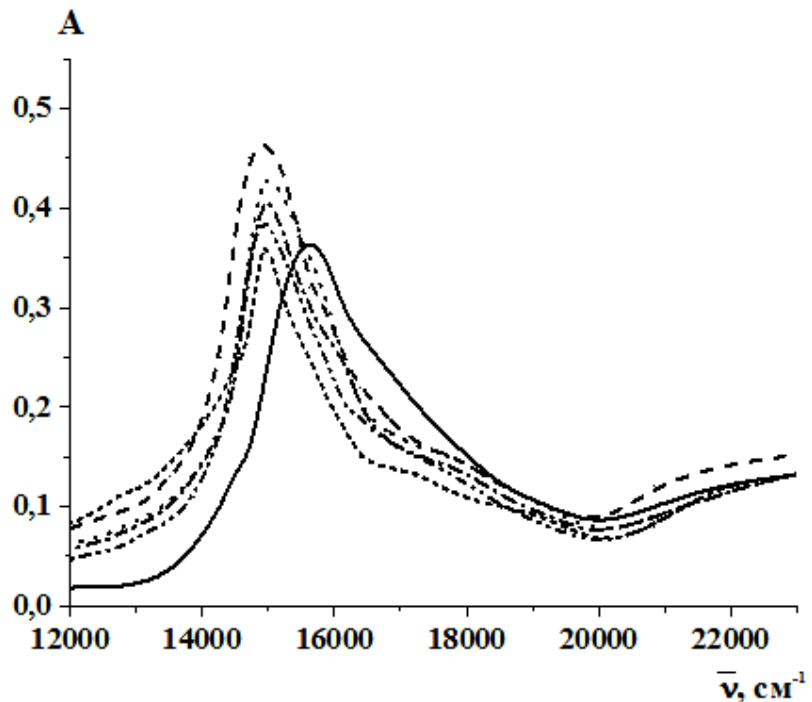


Рисунок 1 – ЕСП $5 \cdot 10^{-4}$ М системи цис- $Re_2(RCOO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO/ZrP=1/5$: — одразу після розчинення, - - - - через 1 добу, ······ через 2 доби, -·-·-· через 3 доби, -·-·-·-·-·-· через 4 доби, ----- через 5 діб.

Контроль – ПС

Із зменшенням донорного числа ліганду характеристична смуга поглинання зміщується в область більших довжин хвиль, що підтверджує можливість заміщення аксіальних лігандів ДМСО на фосфатні групи наночасток.

Слід відмітити, що для кожної із досліджених систем у мольному співвідношенні 1/30 спостерігали більш виражену зміну концентрації комплексної сполуки в розчині інтеркаляції за рахунок більшої кількості цирконій гідрогенфосфату. Тому зменшення концентрації комплексної сполуки у розчині відбувалося в два рази швидше, ніж у розчині з мольним співвідношенням речовина/ZrP 1/5.

Для кожного із структурних типів комплексної сполуки диренію(III) простежувались особливості поведінки у процесі інтеркаляції. Так, для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) у результаті взаємодії із наночастками цирконій гідрогенфосфату відбувалося заміщення аксіальних лігандів ДМСО на фосфатні групи, однак структурний тип сполуки залишився незмінним. Цей факт пояснює простоту проходження реакції та значне зниження концентрації вихідної сполуки у суспензії з часом, тобто збільшений у порівнянні з іншими структурними типами відсоток інтеркальованої речовини.

Для транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) координація до шарів наночасток обумовлена лабільністю аксіальних лігандів за рахунок транс-впливу вихідної комплексної сполуки. За даними ЕСП, координація фосфатних груп ZrP відбувається у аксіальне положення комплексної сполуки, що свідчить про те, що у результаті реакції комплекс диренію(III) зазнає транс-цис-перетворення із розірванням димерного ланцюжка.

Трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) у результаті процесу інтеркаляції також набувають значних змін, що простежується у ЕСП реакційного розчину. Подібно до транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III), трихлоротри- μ -карбоксилати також переходять у цис-конфігурацію. Це перетворення супроводжується розривом полімерної будови вихідної комплексної сполуки. Крім того, координація фосфатної групи відбувається у екваторіальне положення відносно фрагменту Re–Re, що робить поведінку цього структурного типу унікальною відносно інших структурних типів.

У результаті процесу інтеркаляції дихлоротетра- μ -карбоксилати диренію(III), подібно до цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів, також не змінюють свій структурний тип. Координація фосфатних груп відбувається в аксіальні положення комплексної сполуки, що зміщує обидві характеристичні смуги поглинання вихідної комплексної сполуки в область більших довжин хвиль.

Наявність інтеркальованої комплексної сполуки диренію(III) у міжшаровому просторі цирконій гідрогенфосфату фіксували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції (рис. 2). За зміни у відстані між

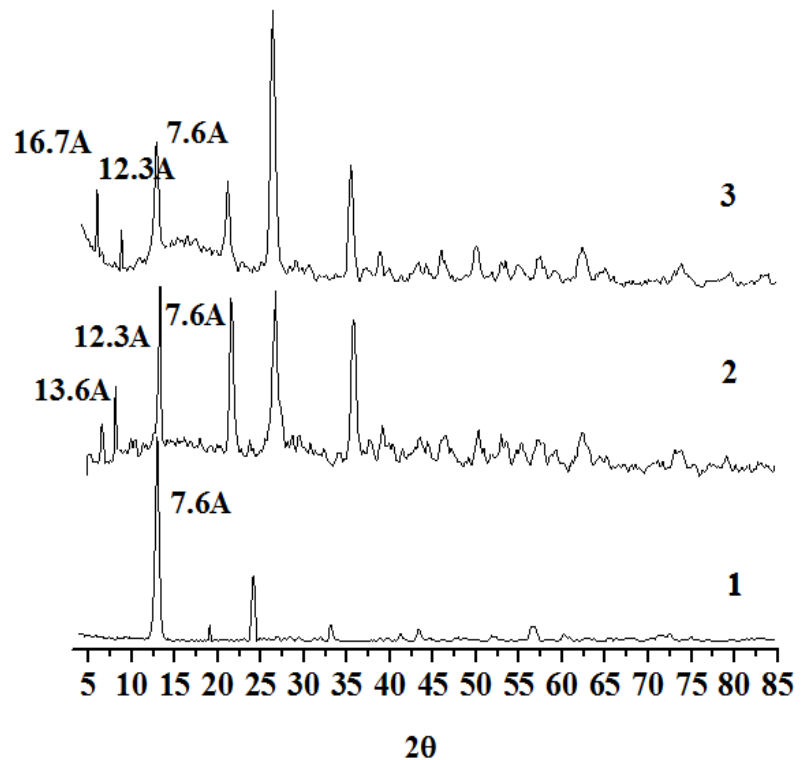


Рисунок 2 – Рентгенівська дифрактограма α -ZrP (1), система цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}/\text{ZrP}=1/30$ (2), цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}/\text{ZrP}=1/5$ (3)

шарами, що залежить від інтеркальованої речовини відповідають дифракційні піки у діапазоні малих кутів 2θ . У відсутності інтеркальованої речовини відстань між шарами сухого ZrP відповідає 6.6 Å. У залежності від кількості молекул води в будові ZrP міжшарова відстань може збільшуватись. Так, для α -ZrP з однією молекулою H₂O відстань між шарами складає 7.6 Å, а для θ -ZrP з шістьма молекулами води – 10.3 Å.

Виходячи з даних дифрактограми для інтеркальованого цис-Re₂(C₂H₅COO)₂Cl₄·2ДМСО, цис-Re₂(C₃H₇COO)₂Cl₄·2ДМСО, цис-Re₂(i-C₃H₇COO)₂Cl₄·2ДМСО та цис-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄·2ДМСО новий пік з'являється при куті $2\theta=6.5^\circ$ між шарами 16.7 Å і 12.3 Å. У співвідношенні 1/30 також утворюється нова фаза, що відповідає інтеркаляції комплексу ренію(III) у шари ZrP.

Так для інтеркальовано-го цис-Re₂(RCOO)₂Cl₄·2ДМСО новий пік з'являється при куті $2\theta=6.5^\circ$ з відстанню між шарами 12.3 Å, та при куті $2\theta=5.3^\circ$ з відстанню між шарами 13.6 Å (рис. 2).

Наявність у дифракто-грамі піку, характерного для міжшарової відстані α -ZrP 7.6 Å (6.6 Å + 1 Å H₂O) свідчить про утворення змішаної фази. При переході від мольного співвідношення 1/30 до 1/5 інтенсивність цього піку зменшується, що підтверджує збільшення відсотку включення комплексної сполуки у наночастках. Зі збільшенням відсотку включення також спостерігається збільшення інтенсивності піків у області кутів $2\theta=20^\circ, 24^\circ, 35^\circ$.

Враховуючи рентгеноструктурні дані для представників структурного типу цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III), за рахунок їх інтеркаляції, мінімальне збільшення відстані між шарами ZrP може складати 6.94 Å (2.237 Å зв'язок Re–Re + (2.35 Å зв'язок Re–L)·2). Отже відстань між шарами у новій фазі теоретично повинна складати 13.54 Å (6.94 Å + 6.6 Å). Різницю у 0.06 Å між експериментальними та розрахунковими результатами можна пояснити стисненням шарів ZrP, що призводить до зменшення міжшарової відстані.

Виходячи з даних дифрактограми та враховуючи будову комплексної сполуки можна спрогнозувати три типи координації Оксигену фосфатної групи з кластерним фрагментом Re₂⁶⁺: дві фосфатні групи суміжних шарів можуть координуватись у аксіальне положення комплексної сполуки диренію(III) (12.3 Å), одна фосфатна група може координуватись у аксіальне положення комплексної сполуки диренію(III) (13.6 Å), а також комплексна сполука може координуватись у міжшаровий простір ZrP без змін, перпендикулярно зв'язком Re–Re відносно шарів (16.7 Å).

Паралельне розташування комплексної сполуки диренію(III) з місточковою координацією фосфатних груп до кластерного центру Re₂⁶⁺ є неможливим, оскільки відстань між двома найближчими гідроксогрупами всередині одного шару становить 4.6 Å. Якщо до Re₂⁶⁺ координуються дві фосфатні групи місточково, а кут для O–Re–Re становить 93.3°, тоді довжина почверного зв'язку Re–Re повинна становити також 4.6 Å, яка є занадто великою, так як експериментально визначена відстань Re–Re для фосфатних комплексів становить 2.22 Å.

Наявність додаткових піків у дифрактограмах зразків обох мольних співвідношень також свідчить про різноманіття утворених продуктів, а також розташування комплексної сполуки під різними кутами відносно шарів ZrP.

Для продуктів інтеркаляції, у яких присутні представники всіх структурних типів комплексної сполуки диренію(III) зі збільшенням рівня навантаження цією сполукою простежується збільшення міжшарової відстані піків, що відповідають утворенню нової фази. Таку картину можна пояснити розташуванням речовини як перпендикулярно, так і під кутом відносно шарів цирконій гідрогенфосфату, а розгалуженість карбоксилатних лігандів сполуки диренію(III) не впливає на збільшення міжшарової відстані у продукті інтеркаляції. Крім того, можливе утворення декількох продуктів взаємодії комплексної сполуки та цирконій гідрогенфосфату за рахунок координації однієї або двох фосфатних груп у аксіальне або екваторіальне положення відносно кластерного фрагменту Re–Re.

У ІЧ спектрах усіх отриманих продуктів систем комплексна сполука диренію(III)/ZrP (рис.3) спостерігається відсутність характеристичних смуг, які відповідають розщепленню кристалізаційної води при 3592 cm^{-1} та 3509 cm^{-1} , ν_{as} (OH).

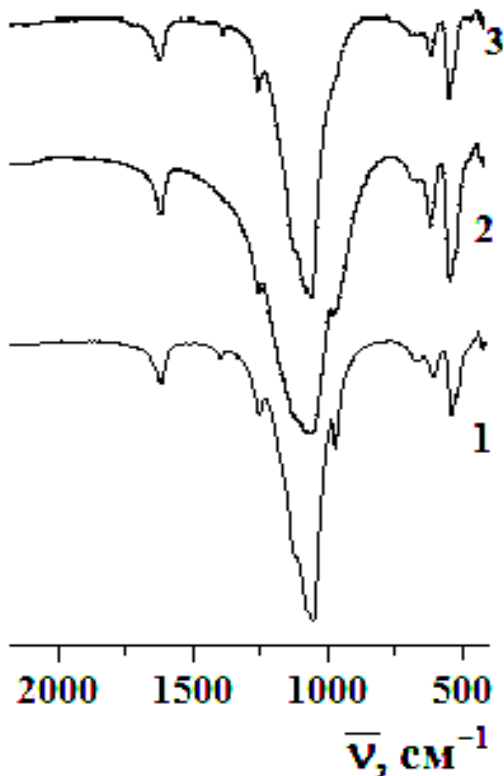


Рисунок 3 – ІЧ спектри продуктів інтеркаляції:

- 1) α -ZrP;
- 2) транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP } 1/30$
- 3) транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP } 1/5$

За даними ІЧ-спектру спостерігали утворення широкої смуги близько 3500 cm^{-1} , що відноситься до асиметричних валентних коливань і смуга при 1620 cm^{-1} обумовлена деформаційними коливаннями молекули води. Широка смуга в області $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ пояснюється накладанням смуг коливання CH_2 та CH_3 -груп інтеркальованої речовини і $\text{O-P-O } \alpha\text{-ZrP}$. Смуга, що спостерігається при 522 cm^{-1} відноситься до зв'язку Zr-O . Коливання в області $900\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ належать до P-O симетричних валентних коливань міжшарової PO_4^{3-} .

Для усіх отриманих продуктів інтеркаляції спостерігали зникнення смуги коливання, що належить до ортогональної фосфатної групи при 950 cm^{-1} , що свідчить про успішну інтеркаляцію. Крім того, при переході від мольного співвідношення $1/30$ до $1/5$ ця смуга зменшується поступово, що свідчить про різний рівень навантаження комплексної сполуки диренію(III) у отриманих продуктах інтеркаляції.

Дані скануючої електронної мікроскопії вказують на те, що процес інтеркаляції впливає на морфологію осаду, а розмір наночастинок змінюється в

залежності від структурного типу комплексної сполуки диренію(III). Так, наночастки продукту інтеркаляції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{ZrP}$ діаметром 64-118 нм та товщиною 14-16 нм, гексагональної форми. Враховуючи товщину наночасток і дані рентгенівської дифракції для даного структурного типу, можна спрогнозувати кількість шарів однієї наночастки. Так, один шар становить 12.3-16.7 Å, а товщина наночастки на знімку – 14.95-16.93 нм, тобто 149.5-169.3 Å. Отже одна наночастка складається з 9-10 шарів.

Для транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) на СЕМ зображеннях спостерігали плоскі наночастки, діаметром 100-300 нм та висотою 18-38 нм (рис. 4). На відміну від продукту інтеркаляції з цис-структурним типом карбоксилатів диренію(III), ці наночастки мають трохи більший діаметр. Висота 185.6-385.2 Å дає змогу зробити висновок, що отримані наночастки складаються з 13-28 шарів (за даними дифрактограми один шар має товщину 9.5-13.4 Å).

Частки композиту трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) в наночастках цирконій гідрогенфосфату мають найбільш чітку гексагональну форму, однак розмір їх значно більший за розмір наночасток, навантажених цис- та транс-карбоксилатами диренію(III). Таку закономірність можна пояснити агрегацією наночасток у великі агломерати, що відбувається під час сушки та зберігання продукту.

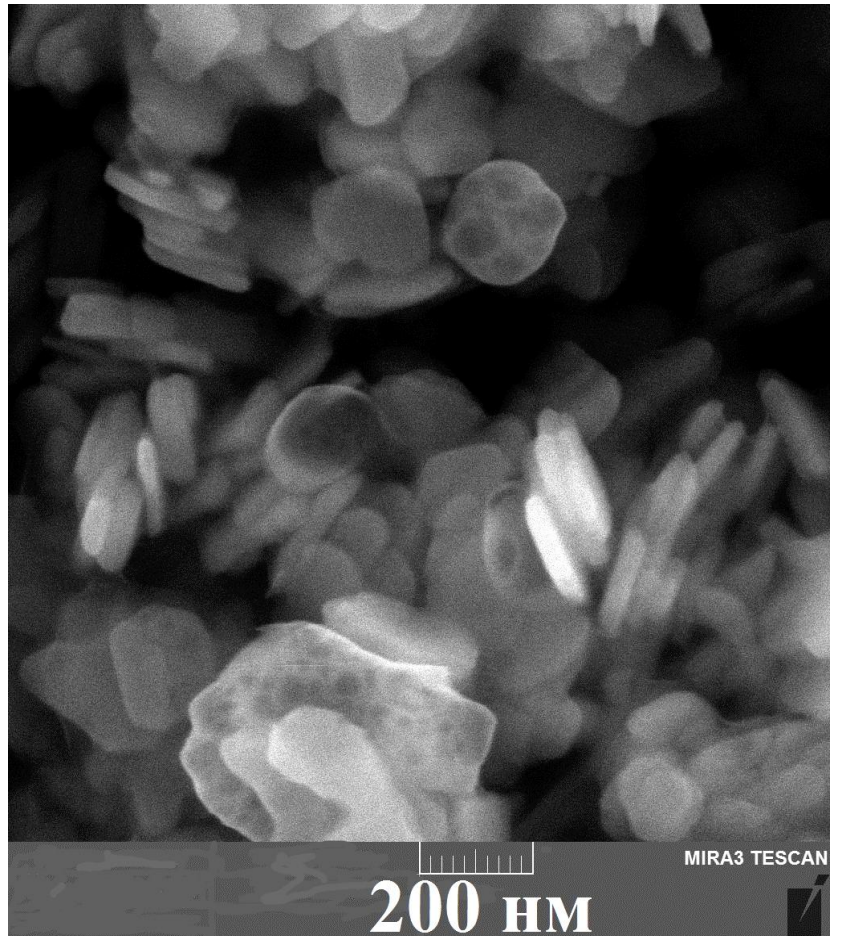


Рисунок 4 – СЕМ зображення зразків транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4/\text{ZrP}$

Дані вимірювання розміру наночасток наведено у табл. 1.

Таблиця 1 – Вимірювання розміру наночасток

| Зразок | d, nm |
|--|-------------|
| цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ | 94.15±15.11 |
| транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ | 126.2±30.60 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ | 147.8±25.97 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ | 108.8±23.94 |

Для наночастинок, навантажених транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами та трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) спостерігали найбільший розмір (табл.1). Така закономірність свідчить про те, що структура інтеркальованої комплексної сполуки впливає на розмір утворених наночастинок або їх агрегаційні властивості. Так, обидва структурні типи мають ланцюжкову будову, тому інтеркаляція цих сполук вздовж моношарів ZrP може збільшити розмір наночастки.

Наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені дихлототетра- μ -карбоксилатами диренію(III) за розміром та формою не відрізнялися від наночастинок, навантажених цис-карбоксилатами диренію(III).

Форма та розмір отриманих наночастинок вигідно відрізняє їх від наночастинок сферичної форми, оскільки щоб уникнути ниркової фільтрації і втримати частинки в потоці крові протягом тривалого часу, розмір часток повинен бути в межах від 20 до 200 нм. Крім того, розміри частинок у діапазоні від 100 до 200 нм необхідні для утримання цільовою раковою тканиною за допомогою розширеної проникаючої і утримуючої здатності цієї тканини.

За даними методу електрофоретичного розсіювання світла, розмір наночастинок склав від 94 до 147 нм у залежності від складу зразка.

Кількісне визначення інтеркальованої комплексної сполуки диренію(III) у отриманих продуктах інтеркаляції ґрунтоване на реакції заміщення карбоксилатних груп кластерного фрагменту Re–Re на іони Cl⁻ у концентрованій хлоридній кислоті. Кількість утвореного аніону Re₂Cl₈²⁻ фіксували за допомогою ЕСП, де характеристичним є максимум поглинання при 14700 см⁻¹, що відповідає $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу (табл. 2). У результаті реакції спостерігали забарвлення розчину у блакитний колір, що свідчить про утворення (NBu₄)₂Re₂Cl₈.

Таблиця 2 – Відсоток включення комплексної сполуки Re(III) у продуктах інтеркаляції

| Зразок / мольне співвідношення | 1/5 | 1/30 |
|---|-------|-------|
| цис-Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₂ Cl ₄ ·2ДМСО/ZrP | 39.0% | 10.9% |
| транс-Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₂ Cl ₄ /ZrP | 25.5% | 12.1% |
| Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₃ Cl ₃ /ZrP | 29.9% | 10.2% |
| Re ₂ (C ₂ H ₅ COO) ₄ Cl ₂ /ZrP | 27.3% | 11.2% |

Однак просторова будова цирконій гідрогенфосфату, фосфатні групи якого направлені вгору і вниз відносно площини, обумовлює кординацію комплексних сполук диренію(III) і на поверхні наночастинок. Методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії було встановлено, що на поверхні отриманих продуктів інтеркаляції міститься 5-8% ренію(III) від загальної маси зразка.

Після доведення інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) та дослідження відсотку включення, важливим кроком було визначення умов вивільнення активної речовини з отриманих наночастинок.

Контроль за швидкістю вивільнення комплексних сполук диренію(III) з наночасток ZrP було здійснено за допомогою рентгенофлуорисцентної спектроскопії у середовищі, що імітує середовище плазми крові людини з рН=7.4 та у середовищі, що імітує середовище клітини пухлини з рН=4.5 (рис. 5).

Встановлено, що вивільнення речовини відбувається у повній мірі у кислому середовищі за рахунок дисоціації цирконій гідрогенфосфату. При рН=7.4 вивільнення майже не відбувається, або відбувається у неповній мірі (останнє – у складних біологічних рідинах). З'ясовано, що швидкість вивільнення залежить від реакційної здатності комплексної сполуки диренію(III) конкретного структурного типу.

У *четвертому розділі* описано синтез та властивості продуктів інтеркаляції системи Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1.

Синтез та дослідження властивостей наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених системою Re(III)/цис-Pt у мольному співвідношенні 4/1.

Останній час все більшого розвитку в терапії раку набуває комбінована терапія – застосування комбінації ліків, що взаємопідсилюють дію та знижують побічні ефекти одне одного. Необхідність створення таких комбінованих препаратів для лікування раку викликана токсичною дією багатьох речовин, що вже застосовуються на практиці і є досить ефективними. Одним із таких препаратів є цис-платин – цисдиаміндихлороплатина(II), комплексна сполука платини(II). Основне обмеження у використанні цис-платину – це його тяжка нефротоксичність, яка може виникнути після декількох курсів лікування. Проте у попередніх дослідженнях наукової групи кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «УДХТУ» описана система реній-платина, де було підтверджено ефективність комбінування цис-платину з комплексними сполуками диренію(III) для лікування щурів з карциною Герена Т8.

Враховуючи перспективність використання системи Re(III)/цис-Pt, було синтезовано наночастки ZrP, навантажені такою системою у мольному співвідношенні Re(III)/цис-Pt/ZrP=4/1/20, адже саме це співвідношення комплексної

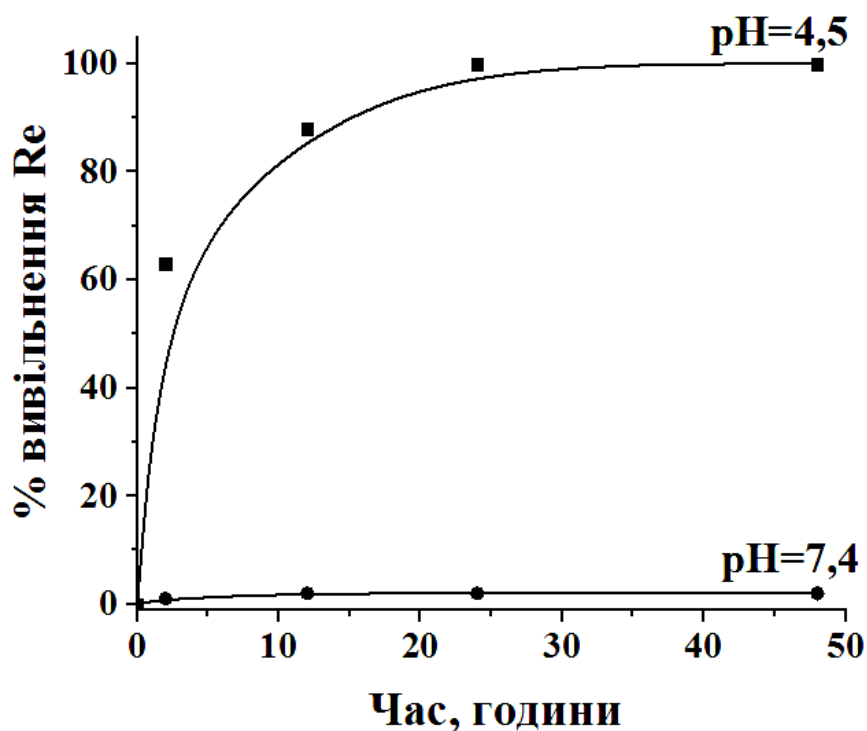


Рисунок 5 – Швидкість вивільнення $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_4\text{Cl}_2$ з наночасток ZrP у рН=7.4 та рН=4.5

сполуки диренію(III) та цис-платину було найбільш ефективним у біологічних дослідах.

У ЕСП розчинів, в яких проходила інтеркаляція системи Re(III)/цис-Pt 4/1 у міжшаровий простір ZrP з часом спостерігали зміни, обумовлені інтеркаляцією комплексної сполуки певного структурного типу, тобто координацією фосфатних груп наночасток до кластерного фрагменту Re-Re. Крім того, у кожному із ЕСП з'являється максимум поглинання, не характерний для комплексів ренію(III) при 14285 cm^{-1} . Такі перетворення, згідно з попередніми дослідженнями взаємодії комплексних сполук диренію(III) та цис-платину, свідчать про координацію цисплатину в аксіальні положення комплексної сполуки диренію(III).

Так, для структурного типу цис-конфігурації спостерігали батохромний зсув характеристичного максимуму поглинання з 15625 cm^{-1} до 14900 cm^{-1} , а також появу нового піку при 14285 cm^{-1} .

Для структурного типу транс-конфігурації спостерігали поступовий зсув характеристичного екстремуму поглинання з 16300 cm^{-1} до 15625 cm^{-1} та зникнення максимуму при 12800 cm^{-1} . Окрім того, через 1 добу з'являвся новий пік поглинання при 14285 cm^{-1} .

Для трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) характеристичним є максимум поглинання при 17857 cm^{-1} , який у результаті процесу інтеркаляції зсувається до 16129 cm^{-1} (рис. 6). Також спостерігається поява нового піку при 14285 cm^{-1} . Це може свідчити про утворення змішаної фази – інтеркальованого $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ та продукту взаємодії $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ з цис-Pt. Тоді цис-Pt заміщує аксіальні ліганди, що зміщує характеристичний максимум поглинання при більших значеннях довжин хвиль.

Тетракарбоксилати диренію(III) мають характеристичні максимуми поглинання при 20000 та 25000 cm^{-1} . У результаті інтеркаляції спостерігали зсув характеристичних піків з 20000 та 25000 cm^{-1} до 17900 та 24000 cm^{-1} відповідно, а також появу нового екстремуму при 14285 cm^{-1} .

Отже, за даними ЕСП розчинів, у яких проходив описаний процес можна стверджувати, що у міжшаровий простір ZrP інтеркалюється цис-платин,

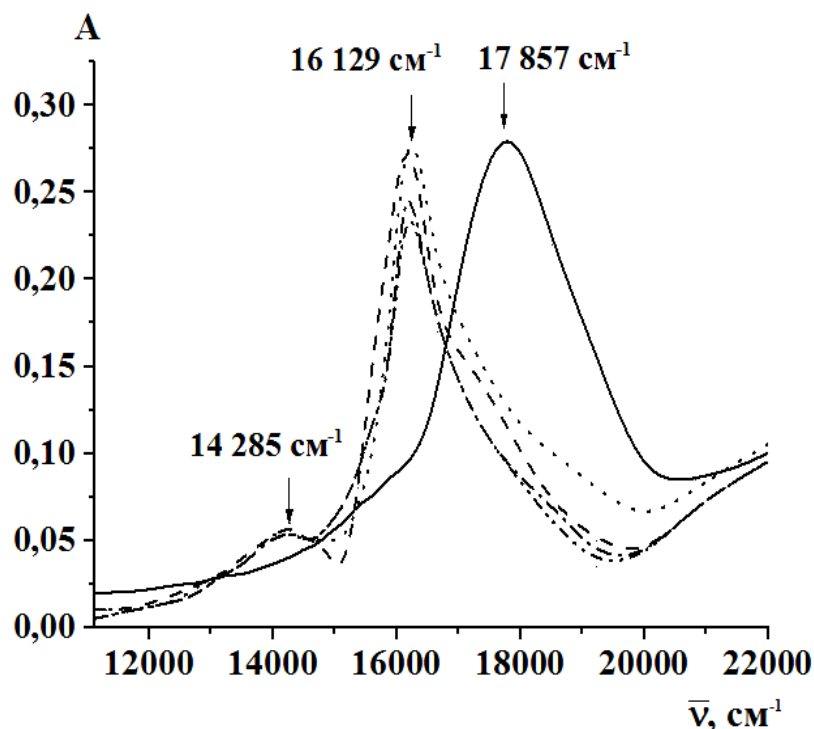


Рисунок 6 – ЕСП системи $\text{Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{цис-Pt}/\text{ZrP}$ у співвідношенні 4/1/10 протягом часу:

— $5 \cdot 10^{-4}\text{ M Re}_2((\text{CH})_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$,
 ----- 1 доба, ····· 2 доби, -·-·-· 3 доби,
 -·-·-·-· 4 доби; ····· 5 діб. Контроль – ацетонітрил

комплексна сполука диренію(III) та продукт їх взаємодії.

Для кожної із досліджених систем спостерігали поступове зниження концентрації розчину, що не пов'язано із впливом розчинника. Такі зміни пояснюються поступовою інтеркаляцією речовини, що утворилася, у міжшаровий простір наночасток.

Сухі продукти інтеркаляції аналізували методом рентгенівської порошкової дифракції (рис. 7). На дифрактограмах зразків кожного із продуктів інтеркаляції можна побачити значення міжшарової відстані, що відповідає інтеркальованому цис-Pt при $2\theta=11.3\text{\AA}$.

При орієнтації цис-Pt під кутом 45° , відносно шарів ZrP, міжшарова відстань становитиме приблизно 9.3\AA , що спостерігаємо на дифрактограмі продукту інтеркаляції

цис-
 $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_2$
 $\cdot 2\text{ДМСО}/\text{цис-Pt}/\text{ZrP}4/1/20$.

Міжшарова відстань 12.08\AA

та 14.87\AA відповідає

інтеркальованому цис-
 $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{ДМСО}$.

Окрім того, наявність піку 7.6\AA , характерного для ZrP, свідчить про утворення змішаної фази.

Цікавим залишається той факт, що у присутності цисплатину на дифрактограмі спостерігаємо появу збільшеної міжшарової відстані ZrP, не характерної ані для інтеркальованих

комплексів диренію(III), ані для цисплатину. Можна зробити висновок, що

цисплатин виконує роль преінтеркалятора, розширюючи міжшаровий простір ZrP для вільної інтеркаляції комплексу ренію(III). Крім того, враховуючи дані дослідження взаємодії системи Re(III)/цис-Pt з фосфатидилхоліном у наноліпосомах, можна спрогнозувати взаємодію комплексу ренію(III) та цисплатину. Враховуючи таке припущення, можна розрахувати міжшарові відстані у продукті інтеркаляції для кожного структурного типу при взаємодії з цисплатином. Так, найменша відстань L-Re-Re-L становить 6.88\AA , тому додаючи 2 молекули цисплатину і 6.6\AA ZrP отримуємо : $6.88 + 2.7 + 2.7 + 6.6 = 18.88\text{\AA}$. Зменшення цієї відстані може свідчити про стискання утвореної сполуки між шарами ZrP. Крім того, розгалужені ліганди здатні розташовуватись у так званих «кишенях» ланцюжків ZrP.

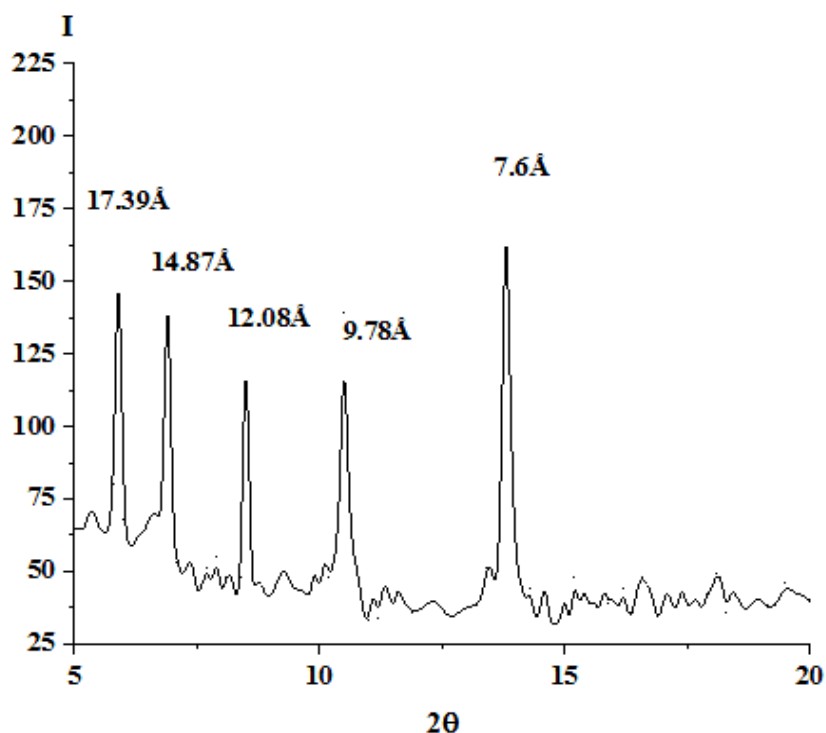


Рисунок 7 – Дифрактограма зразка цис-
 $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{цис-Pt}/\text{ZrP} 4/1/20$

Наночастки системи цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис-Pt/ZrP, транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Pt/ZrP та $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP, заданими ТЕМ (рис. 8), мають розмір 100-200 нм та гексагональну форму. Однак, як і у випадку з наночастками без цис-платину, інтеркальований трихлоротри- μ -карбоксилат диренію(III) збільшує розмір та здатність до агломерації наночастинок, що можна пояснити полімерною будовою вихідної сполуки. Координуючись на поверхні наночастки, трихлоротри- μ -карбоксилати диренію(III) зшивають ланцюжки ZrP.

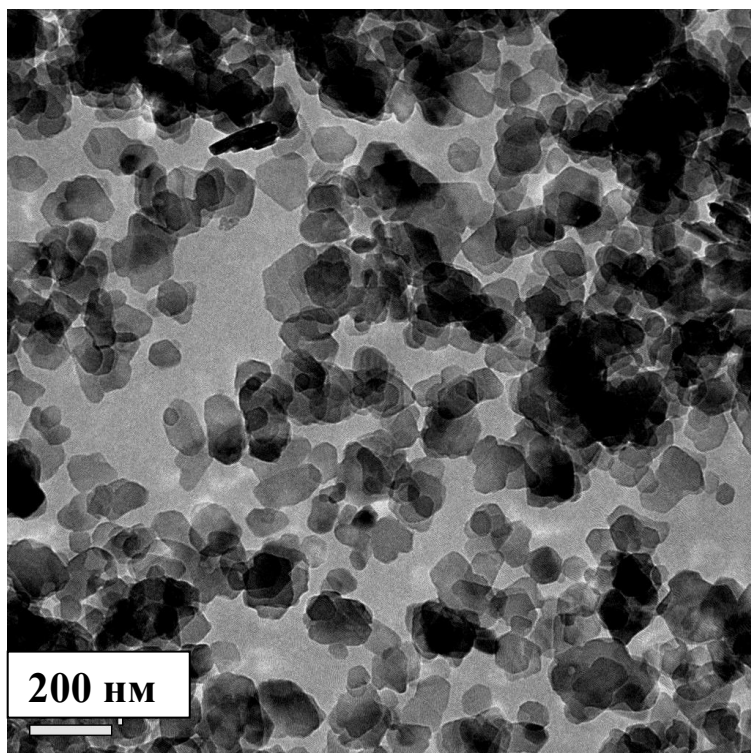


Рисунок 8 – ТЕМ зображення продуктів інтеркаляції цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис-Pt/ZrP 4/1/20

Розмір отриманих наночастинок склав 114-147 нм (табл. 3).

Таблиця 3 – Вимірювання розміру наночастинок

| Зразок | d, nm |
|--|-------------|
| цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис-Pt/ZrP | 114.0±8.192 |
| транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Pt/ZrP | 137.1±45.85 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-Pt/ZrP | 147.0±5.474 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP | 119.3±8.151 |

За даними енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії кожен із отриманих зразків містив у своєму складі атоми Re та Pt (табл. 4). Слід відмітити, що масова частка ренію у цих зразках більша, ніж у зразках без цис-платину.

Таблиця 4 – Відсоток включення Ренію та Платини на поверхні наночастинок від загальної маси зразка

| Зразок | % Re | % Pt |
|--|------|------|
| цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ /цис-Pt/ZrP | 11.6 | 4.5 |
| транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /цис-Pt/ZrP | 10.4 | 2.8 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ /цис-Pt/ZrP | 12.1 | 3.0 |
| $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2$ /цис-Pt/ZrP | 8.9 | 4.3 |

Це підтверджує припущення, що цисплатин виступає як преінтеркалятор, розширюючи міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату. У такому випадку

більша частина сполуки диренію(III) координується у міжшаровому просторі, а не на поверхні наночастинок.

Встановлено, що у міжшаровий простір наночастинок інтеркалюється цис-платин, комплекс ренію(III) та продукт їх взаємодії. Крім того, цис-платин виступає як преінтеркалятор, що спрощує подальший процес інтеркаляції більших молекул. Закономірності, які спостерігались для наночастинок, що не мають у своєму складі цис-платину, зберігаються.

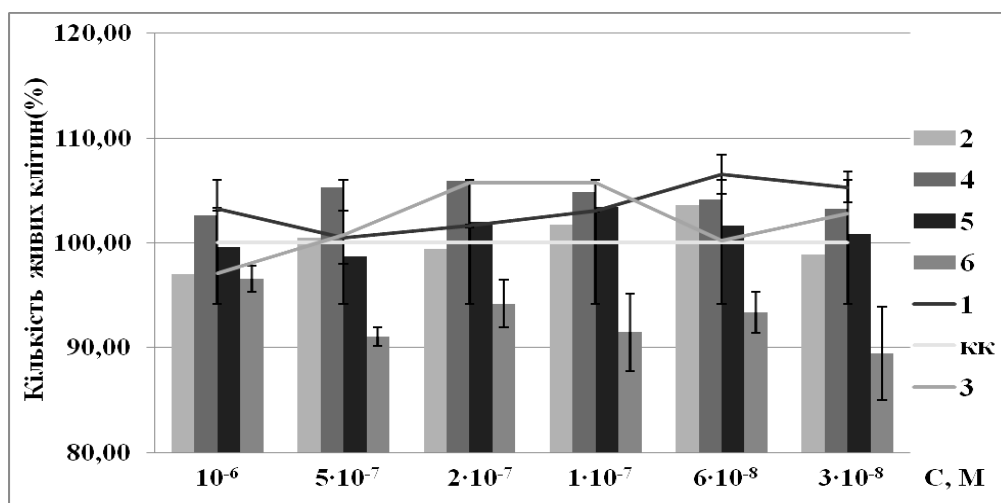
Відмінною характеристикою наночастинок, навантажених системою Re(III)/Pt 4/1 є більша стабільність у водному розчині, на відміну від наночастинок без цис-платину.

У *п'ятому розділі* описано біологічні дослідження отриманих продуктів інтеркаляції.

Біологічні дослідження наночастинок цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) та системою Re(III)/Pt.

Для можливості ідентифікації наночастинок в УФ-випромінюванні продукти інтеркаляції було зшито з родаміном-Б (Rh-B) через (3-амінопропіл)-3-етоксисилан (APTES). Показано біосумісність з еритроцитами і залежність поглинання від концентрації: із збільшенням концентрації наночастинок процес накопичення флуоресцентної речовини відбувається більш інтенсивно. Було виявлено, що морфологічні форми еритроцитів у цьому експерименті практично не змінюються, що свідчить про нетоксичність новосинтезованих наночастинок.

Враховуючи протипухлинні властивості комплексних сполук диренію(III), було досліджено цитотоксичність продуктів інтеркаляції цих сполук на нормальних та онкологічних лініях таких клітин (діагр. 1).



Діаграма 1 – Життєздатність клітин передміхурової залози людини (LNCaP) під дією розчинів наночастинок різних концентрацій, де:

- 1 – цис-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄·2ДМСО/ZrP 1/5;
 - 2 – цис-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄·2ДМСО/ZrP 1/30;
 - 3 – цис-Re₂((CH₃)₃CCOO)₂Cl₄·2ДМСО/цис-Pt/ZrP 4/1/20;
 - 4 – Re₂(i-C₃H₇COO)₄Cl₂/ZrP 1/5;
 - 5 – Re₂(i-C₃H₇COO)₄Cl₂/ZrP 1/30;
 - 6 – Re₂(i-C₃H₇COO)₄Cl₂/цис-Pt/ZrP 4/1/20;
- кк – контроль клітин

Виходячи з отриманих даних, найбільшу цитотоксичність проявляє система дихлоротетра- μ -ізобутират диренію(III) у мольних співвідношеннях речовина/ZrP 1/5 та 1/30 та у комбінації із цисплатином (зразки 4, 5, 6), при чому ця дія збільшується при зменшенні концентрації розчину. Щодо зразків 1, 2, 3 можна зробити висновок, що обраного часу інкубації клітин з діючою речовиною для цих зразків було недостатньо для виявлення цитотоксичних властивостей, однак високий рівень стресу клітин вказує на перспективність подальших досліджень з корекцією часу інкубації та робочих концентрацій. Можна зробити висновок, що кисле внутріклітинне середовище онкологічних клітин проковує вихід діючої речовини з наночасток, що викликає стрес і навіть загибель онкологічних клітин, на відміну від середовища здорових клітин, життєздатність яких під дією досліджуваних наночасток не змінюється.

Показано проникну здатність отриманих наноматеріалів. Крім того, отримані наночастки проявляють активну протипухлинну дію на онкологічних клітинах передміхурової залози людини, одночасно проявляючи біосумісність із здоровими клітинами. Найбільшу протипухлинну активність виявили наночастки, навантажені цис-тетрахлороди- μ -півалатами та дихлоротетра- μ -ізобутиратами диренію(III) за наявності цисплатину. Важливим є те, що із зменшенням концентрації речовини протипухлинний ефект проявлявся сильніше, що дає змогу стверджувати про можливість використання цих речовин майже в гомеопатичних дозах. Таке припущення вигідно відрізняє отримані наночастки від лікарських форм, що застосовуються на практиці у наш час.

У *додатках* наведено акт використання результатів дисертаційної роботи (додаток А), список публікацій здобувачки (додаток Б), дані електрофоретичного розсіювання світла (додаток В), дані енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (додаток Г) та дані рентгенівської порошкової дифракції (додаток Д).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання розробки основних принципів та шляхів синтезу наночасток цирконій гідрогенфосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III) чотирьох структурних типів та системою комплексна сполука диренію(III)/цисплатин, встановлення фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих сполук.

Здійснені теоретичні і експериментальні дослідження дозволяють сформулювати наступні висновки:

1. У ході виконання роботи досліджено особливості процесу інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) загальної формули цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$ (де $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, i\text{-C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$) транс- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$), $\text{Re}_2(\text{RCOO})_3\text{Cl}_3$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$), $\text{Re}_2(\text{RCOO})_4\text{Cl}_2$ (де $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_3\text{C}$) у θ -цирконій гідрогенфосфат у співвідношенні комплексна сполука диренію(III)/ZrP 1/5 та 1/30, а також системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин(4/1)/ZrP. Загалом було отримано 32 нових

продукти інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/ZrP та 8 продуктів інтеркаляції системи комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/ZrP. Встановлено залежність перебігу процесу інтеркаляції від структурного типу комплексної сполуки диренію(III).

2. За використання методів рентгенівської порошкової дифракції, електронної абсорбційної спектроскопії, ІЧ-спектроскопії, скануючої електронної мікроскопії, трансмісійної електронної мікроскопії, диференційного термічного аналізу, енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії та методу електрофоретичного розсіяння світла була доведена інтеркаляція комплексних сполук диренію(III) у міжшаровий простір наночасток ZrP. Встановлено, що інтеркаляція відбувається за рахунок координації фосфатних груп ZrP до кластерного фрагменту Re–Re з утворенням суміші продуктів цієї реакції. Також було доведено, що координація комплексної сполуки відбувається не лише у міжшаровому просторі ZrP, але й на поверхні наночасток.

3. Показано, що структурний тип комплексної сполуки диренію(III) впливає на розмір наночасток. Так, найбільший розмір мають наночастки, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III), що пов'язано з ланцюжковою будовою інтеркальованої сполуки. Розмір наночасток зменшується у системі комплексна сполука диренію(III)/цис-платин/ZrP.

4. Встановлено, що відсоток включення комплексної сполуки диренію(III) у шари ZrP складає 10-39% у залежності від структурного типу вихідної сполуки та мольного співвідношення речовина/ZrP.

5. З'ясовано, що основною умовою вивільнення комплексної сполуки з наночасток є значення рН та склад середовища. Контроль за швидкістю вивільнення комплексної сполуки диренію(III) з наночасток ZrP показав, що речовина у повній мірі вивільнюється у середовищі, яке моделює середовище пухлини.

6. Біологічні дослідження отриманих наносистем показали їх біосумісність та проникну здатність до живої клітини, а також нефропротекторну активність. Отримані наночастки проявили токсичність до онкологічних клітин лінії LNCaP. Найбільший протипухлинний ефект було показано для системи дихлоротетра- μ -ізобутирату та цис-тетрахлороди- μ -півалату диренію(III)/ цис-платин/ZrP. Цей ефект було виявлено при малих концентраціях, що вказує на можливість застосування біологічно активної речовини в гомеопатичних дозах.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Сліпкань, А. В.** Шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для trans-Re₂(RCOO)₂Cl₄ / **А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко** // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 3. – №107. – С. 21-25. (*Особистий внесок: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).

2. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) *cis*-конфігурації у шаруваті наночастки цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т 5-6. – №109. – С. 20-25. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

3. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату як форма упаковки для дигалогенотетра- μ -карбоксилатів диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Український хімічний журнал. – 2017. – Т 83. – № 7-8. – С. 35-41. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

4. **Сліпкань, А. В.** Наночастки цирконій гідрофосфату, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) / **А. В. Сліпкань**, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2018. – №2. – С. 39-45. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

5. **Slipkan, A.** Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes / **A. Slipkan**, N. Shtemenko, R. Bray, H. Obarska-Pempkowiak, A. Shtemenko // Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii. – 2018. – №6. – P. 72-76. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

6. **Сліпкань, А. В.** Флуоресцентні наночастки навантажені сполуками ренію та їх біосумісність з еритроцитами / **А. В. Сліпкань**, М. І. Харлова, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. – 2019. – Т 24. – № 2(70). – С. 29-38. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки диренію(III) чотирьох структурних типів, цільових наночасток, дослідження синтезованих речовин, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Колесова, А. В.** Інтеркаляція комплексних соединений диренія(III) в нанослої цикорний гідрофосфата / **А. В. Колесова***, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // VII Міжнар. наук. техн. конфер. : тези допов. VII Міжнар. наук.-техн. конфер. студ., аспір. Та молод. вчених «Хімія та сучасні технології (м. Дніпропетровськ, 27-29 квітня 2015 р.). – Дніпропетровськ. – 2015. – С.82. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

8. **Слипкань, А. В.** Слоистые наночастицы цирконий гидрофосфата как форма упаковки для $\text{trans-Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ / **А. В. Слипкань**, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко // Хімічні проблеми сьогодення : тези допов. IX Укр. наук. конфер. студ., аспір. і молод. вчених з міжнар. участю (м. Вінниця, 29-30 березня 2016 р.). –

Вінниця. – 2016. – С.88. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

9. **Сліпкань, А.** Неорганічні шаруваті наночастки як система доставки для комплексних сполук диренію(III) / **А. Сліпкань, Д. Китова, О. Штеменко** // «Львівські хімічні читання – 2017» : тези допов. XVI наук. конфер. (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.). – Львів. – 2017. – С. У9. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

10. **Сліпкань, А. В.** Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату як форма упаковки для комплексних сполук диренію(III) cis-конфігурації / **А. В. Сліпкань, Д.Є. Китова, О. В. Штеменко** // «Хімія та сучасні технології» : тези допов. VIII Міжнар. наук.-техніч. конференція (м. Дніпро, 26-28 квітня 2017 р.). – Дніпро. – 2017. – Т.1. – С.68. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

11. Kytova, D. Approaches to targeted cluster rhenium(III) compounds delivery to tumor cells / D. Kytova, **A. Slipkan, A. Shtemenko** // IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev: report of theses. IX th international conference in chemistry “Kyiv-Toulouse: report of theses” dedicate to the 100Th anniversary of Fedir Babichev (с. Kyiv, 4-9 june 2017). – Kyiv (Ukraine). – 2017. – P.93. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

12. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесів інтеркаляції та вивільнення кластерних сполук ренію(III) до та з наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко** // XIII всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2-4 травня 2018 р.). – Харків. – 2018. – Т.1. – С.57. (*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

13. **Сліпкань, А. В.** Дослідження процесу інтеркаляції та швидкості вивільнення комплексних сполук диренію(III) з шаруватих наночасток цирконій гідрофосфату / **А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О.В. Штеменко** // XX Укр. конф. з неорг. хім. : тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 132.

(*Особистий внесок*: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, участь в обговоренні результатів, написанні тез).

Колесова* – дівоче прізвище Сліпкань А. В.

АНОТАЦІЯ

Сліпкань А. В. Синтез та властивості наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених комплексними сполуками диренію(III). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В. І. Вернадського НАН України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена синтезу, встановленню будови та властивостей наночасток цирконій гідрофосфату, навантажених представниками комплексних сполук диренію(III) чотирьох структурних типів.

Для досліджень було обрано систему з мольним співвідношенням комплексна сполука диренію(III)/цирконій гідрофосфат 1/5 та 1/30. Такі системи дозволили простежити залежність деяких властивостей та відсотку включення комплексної сполуки від мольного співвідношення.

Дані рентгенівської порошкової дифракції для продуктів інтеркаляції свідчать про утворення нової фази. Показано, що наночастки мають правильну гексагональну форму, діаметром 100-200 нм та висотою 10-50 нм. Встановлено, що відсоток включення комплексної сполуки у наночастках склав 10-12% та 25-39% у залежності від структурного типу вихідної сполуки та мольного співвідношення речовина-цирконій гідрофосфат. Також було виявлено, що вивільнення активної речовини з наночасток залежить від рН середовища, у якому відбувається процес.

Ключові слова: комплексні сполуки диренію(III), наночастки, цирконій гідрофосфат, інтеркаляція, доставка ліків.

АННОТАЦИЯ

Слипкань А. В. Синтез и свойства наночастиц цирконий гидрофосфата, нагруженных комплексными соединениями дирения(III). - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 - неорганическая химия. - Институт общей и неорганической химии им. В. И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена синтезу, установлению строения и свойств наночастиц цирконий гидрофосфата, нагруженных представителями комплексных соединений дирения(III) всех структурных типов.

Для исследований была выбрана система с мольным соотношением комплексное соединение дирения(III)/цирконий гидрофосфат 1/5 и 1/30. Такие системы позволили проследить зависимость некоторых свойств и процента включения комплексного соединения от мольного соотношения.

Данные рентгеновской порошковой дифракции для продуктов интеркаляции свидетельствуют об образовании новой фазы. Показано, что наночастицы имеют правильную гексагональную форму, диаметр 100-200 нм и высоту 10-50 нм. Установлено, что процент включения комплексного соединения в наночастицах составил 10-12% и 25-39% в зависимости от структурного типа исходного

соединения и мольного соотношения вещество-цирконий гидрофосфат. Также было выявлено, что высвобождение активного вещества из наночастиц зависит от pH среды, в которой происходит процесс.

Ключевые слова: комплексные соединения дирения(III), наночастицы, цирконий гидрофосфат, интеркаляция, доставка лекарств.

SUMMARY

Slipkan A. V. Synthesis and properties nanoparticles of zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes. – Manuscript.

Thesis for the degree candidate of chemical sciences the specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – State Higher Education Institution “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Dnipro, V. I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the synthesis, construction of the structure and properties of nanoparticles of zirconium phosphate loaded with representatives of dirhenium(III) complexes of all structural types.

The changes that took place with dirhenium(III) complexes as a result of the intercalation process in time were observed using electron absorption spectroscopy. In electron absorption spectra of reaction solutions, the processes characteristic of changing the ligand environment of dirhenium(III) complexes were fixed. In addition, the gradual decrease in the intensity of the characteristic absorption band of complexes indicates that it is coordinated with zirconium phosphate via Oxygen phosphate groups of nanoparticles directed on both sides of the plane of the nanoparticle.

The interlayer distance of the α -phase zirconium phosphate, which is 7.6 Å, is increased after an intercalation by a value equal to the calculated data of the crystalline lattice of dirhenium(III) complexes. In addition, several values of the interlayer distance on the diffractogram of each sample indicate the formation of a mixed composition material.

In the infrared spectra of intercalation products with increasing level of loading of nanoparticles with the dirhenium(III) complexes, a gradual disappearance of the band of symmetric valence oscillations of the P–O group in the region of 950 cm^{-1} was observed, indicating the coordination of dirhenium(III) complexes to zirconium phosphate layers through Oxygen phosphate groups.

Shown that nanoparticles have the correct hexagonal shape, with a diameter of 100-200 nm and a height of 10-50 nm. In addition, individual particles can form agglomerates up to 1 μm , as shown by the low ζ -potential of nanoparticles in aqueous suspensions.

The percentage of inclusion of dirhenium(III) complexes in the nanoparticles of zirconium phosphate was determined by quantitative analysis of the Re–Re quadrupal bond. It was found that for samples with molar ratio of substance / zirconium phosphate 1/30, the total content of the rhenium(III) compound was 10-12% of the total sample mass. For the molar ratio of 1/5 this percentage was 25-39%, depending on the structural type of dirhenium(III) complexes.

The structure of zirconium phosphate, whose phosphate groups are directed upwards and downwards relative to the plane of the layer, determines the coordination of the active substance and on the surface of the particles. Therefore, with the aid of energy-dispersive X-ray spectroscopy, it was found that on the surface of the samples there is contained 5-8% of rhenium(III) compound from the total mass of the specimen. The obtained data testify to the high heterogeneity of the distribution of dirhenium(III) complexes in the volume of zirconium phosphate.

As a result of the intercalation process in the inorganic layered nanoparticles, the ability to release the biologically active substance into the target cell medium is important. It has been found that the release of dirhenium(III) complexes from nanoparticles depends on the medium in which the process takes place. Thus, the release occurs at $\text{pH} = 4.5$, which simulates the pH of the tumor cell medium, and, to a lesser extent, in a medium simulating human plasma of $\text{pH} = 7.4$. However, in such media as water, physiological solution, phosphate buffer solution, the release of matter from nanoparticles does not occur, which indicates the stability of the formed material. In addition, these findings give grounds for asserting the possibility of a pH -targeted delivery in the body of a patient with cancer pathology.

According to the results of previous researches of our scientific group it can be stated about the mutual strengthening of the biological properties of the system dirhenium(III) complexes/cisplatin. Therefore, we investigated the process of intercalation of this system in the nanoparticles of zirconium phosphate, as well as the physical, chemical and biological properties of the samples. It is shown that such a system is capable of intercalating to nanoparticles with the formation of a mixed composition material.

The antitumor and nephroprotective effects of the systems obtained were compared with the analogues, as well as their permeability to the living cell. In addition, the obtained nanoparticles have an active antitumor effect on human cancer cells of the prostate (LNCaP), while also showing biocompatibility with healthy cells of the swen testicles. It can be concluded that the acidic intracellular environment of cancer cells provokes the release of the active substance from the nanoparticles, which causes stress and even death of cancer cells, unlike the environment of healthy cells, the viability of which under the action of the investigated nanoparticles does not change. Importantly, as the concentration of the substance decreases, the antitumor effect is more pronounced, which makes it possible to assert that it is possible to use these substances in almost homeopathic doses. Such an assumption favorably distinguishes the nanoparticles obtained.

Keywords: dirhenium(III) complexes, nanoparticles, zirconium phosphate, intercalation, drug delivery.