

УДК 546.719:54-386

А. В. Сліпкань, Д. Є. Китова, О. В. Штеменко

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», пр. Гагаріна, 8, м. Дніпро, 49005, Україна, email: n.kolesova1993@gmail.com

ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНОЧАСТОК ЦИРКОНІЙ ГІДРОГЕНФОСФАТУ, НАВАНТАЖЕНИХ СИСТЕМОЮ РЕНІЙ(III)/ЦИС-ПЛАТИН

Отримано неорганічні шаруваті наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені комбінованою системою комплексна сполука диренію(III) / *цис*-платин. За процесом інтеркаляції стежили за допомогою електронної абсорбційної спектроскопії. Встановлено, що *цис*-платин координується у аксіальні положення комплексної сполуки диренію(III). Методом рентгенівської порошкової дифракції доведено збільшення міжшарового простору цирконій гідрогенфосфату після реакції. Отримані дифракційні піки свідчать про інтеркаляцію біядерних комплексів ренію(III), *цис*-платину та продуктів взаємодії цих сполук. Враховуючи збільшення міжшарових відстаней, характерних для інтеркальованої сполуки диренію(III), можна стверджувати, що *цис*-платин виконує роль преінтеркалятора. За допомогою кількісного аналізу було визначено відсоток включення сполуки диренію(III) у наночастках.

Ключові слова: реній(III), *цис*-платин, цирконій гідрогенфосфат, наночастки.

Все більшого розвитку у фармакології сучасності набуває комбінована терапія захворювань – застосування комбінації ліків, які взаємно підсилюють дію та знижують токсичність одне одного. Зокрема протиракові препарати найбільш ефективні при застосуванні у комбінації [1].

Необхідність створення комбінованих препаратів для лікування онкологічних захворювань викликана токсичною дією багатьох речовин, що вже застосовуються на практиці і є досить ефективними. Представниками таких препаратів є *цис*-платин – *цис*-діаміндихлороплатина(II) – *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Цей препарат є широко використовуваним хіміотерапевтичним засобом та застосовується як у чистому вигляді, так і у ліпосомній формі (ліпоплатин) [2]. Основним недоліком при використанні *цис*-платину є його тяжка нефротоксичність, яка може виникнути вже на перших етапах лікування [3].

У попередніх роботах наукової групи кафедри неорганічної хімії ДВНЗ УДХТУ описано створення та дослідження комбінованої системи комплексна сполука ренію(III) / *цис*-платин [4,5]. Показано, що між сполукою диренію(III) та *цис*-платином відбувається хімічна взаємодія. Також було встановлено ефективність комбінування *цис*-платину з комплексними сполуками диренію(III) для лікування щурів з карциномою Герена Т8. Найважливішим залишається той факт, що комплексні сполуки диренію(III) не лише підсилюють протипухлинні властивості *цис*-платину, а і значно знижують його токсичність [6].

Враховуючи перспективність використання системи реній(III)/*цис*-платин, було синтезовано наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені такою системою у мольному співвідношенні реній(III)/*цис*-платин/ZrP=4/1/20 [7] та досліджено деякі характеристики цих наночасток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Цирконій(IV) гідрогенфосфат $ZrP - \theta-Zr(HPO_4)_2$ було отримано за методикою [8].

Біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлороди- μ -півалатодиреній(III) – *cis*- $[Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4] \cdot 2DMCO$ отримували за методикою [9]; *транс*-тетрахлороди- μ -півалатодиреній(III) – *trans*- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4$ отримували за [10]; трихлоротри- μ -півалатодиреній(III) – $Re_2((CH_3)_3CCOO)_3Cl_3$ отримували за вдосконаленою методикою [11]; дихлоротетра- μ -півалатодиреній(III) – $Re_2((CH_3)_3CCOO)_4Cl_2$ отримували за [12].

Цис-платин *cis*- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ синтезовано за методикою [13].

Наночастки цирконій гідрогенфосфату у мольному співвідношенні реній(III) / цис-платин / ZrP 4/1/20 отримували безпосередньою взаємодією наночасток ZrP та відповідних комплексних сполук [14]. Для цього до розчину комплексної сполуки ренію(III) в ацетонітрилі ($5 \cdot 10^{-4}M$) додавали необхідну кількість $\theta-ZrP$, після чого додавали розчин цис-платину. Аналогічно до синтезу наночасток без цис-платину [15], суспензії, у яких проходив процес інтеркаляції, перемішували протягом 5 діб. Отримані наночастки багаторазово промивали дистильованою водою та сушили у муфельній шафі за температури 50-60°C.

Спектроскопічні дослідження процесів інтеркаляції кластерних сполук диренію(III) у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату проводили на спектрофотометрі «Spercord M-40» в області 25000-8500 cm^{-1} .

Міжшарова відстань визначалася методом рентгенівської порошкової дифракції з використанням рентгенівського дифрактометра MPD-Empyrean-Apex II (Франція, Institut des Molécules et Matériaux du Mans) у монохроматизованому Cu-Co-Cr випроміненні ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Суспензії, у яких проходив процес інтеркаляції, центрифугували до отримання розчинів, які досліджували методом електронної абсорбційної спектроскопії.

В електронних спектрах поглинання (ЕСП) розчинів, у яких проходив процес інтеркаляції комплексних сполук диренію(III) представників усіх структурних типів системи реній(III) / цис-платин 4/1 у міжшаровий простір цирконій гідрогенфосфату з часом спостерігали зсуви характеристичних смуг поглинання. Такі зміни обумовлені інтеркаляцією комплексної сполуки певного структурного типу, а саме координацією фосфатних груп наночасток до кластерного фрагменту $Re-Re$. Крім того, в усіх електронних спектрах з'являлась смуга поглинання, не характерна для комплексів ренію(III) в області 14 285 cm^{-1} . Така поведінка в ЕСП, як свідчать результати попередніх досліджень спектральної поведінки розчинів за формування наноліпосом, вказують на координацію цис-платину в аксіальні положення комплексної сполуки ренію(III) [6].

Так, для цис-структурного типу сполуки диренію(III) (рис.1а) спостерігали поступовий батохромний зсув характеристичної смуги поглинання із області 15 625 cm^{-1} в область 14 900 cm^{-1} , а також появу нової смуги поглинання в області 14 285 cm^{-1} . Появу нового піку в області 14 285 cm^{-1} може свідчити про утворення змішаної фази – інтеркальованого *cis*- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4 \cdot 2DMCO$ та

продукту взаємодії $cis\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO})$ з cis -платином. Координація cis -платину у аксіальні положення кластерного фрагменту Re-Re обумовлює зсув характеристичної смуги поглинання для $cis\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO})$ в область більших значень довжин хвиль.

Для $trans$ -структурного типу (рис. 1б) спостерігали поступовий зсув характеристичної смуги поглинання з області $16\,300\text{ cm}^{-1}$ в область $15\,625\text{ cm}^{-1}$ та зникнення смуги в області $12\,800\text{ cm}^{-1}$. Окрім того, через 1 добу з'являлась нова смуга поглинання в області $14\,285\text{ cm}^{-1}$.

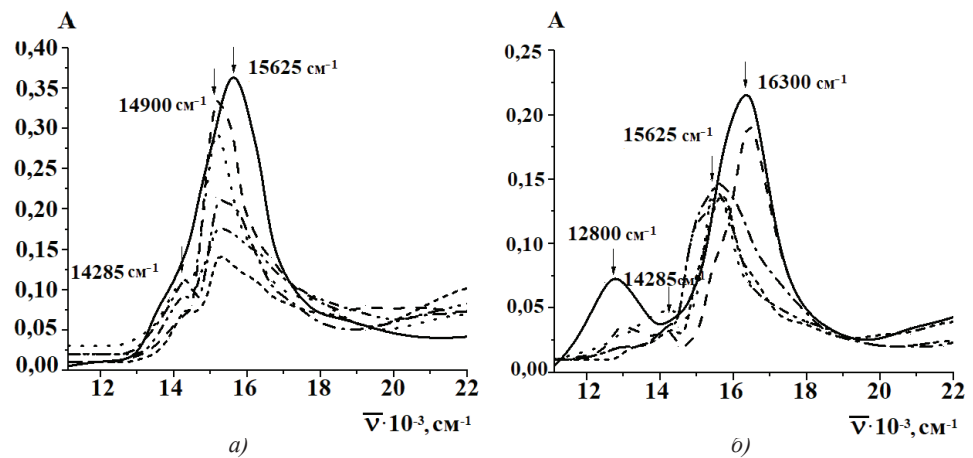


Рис. 1. а) ЕСП системи $cis\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO})/cis\text{-[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{]}/\text{ZrP}$ та б) $trans\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4)/cis\text{-[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{]}/\text{ZrP}$ у співвідношенні 4/1/20 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ розчин сполуки ренію(III), ----- 1 доба, ····· 2 доби, -·-·-· 3 доби, -·-·-·-· 4 доби; ····· 5 діб. Контроль – ацетонітрил

Fig. 1. а) EAS system $cis\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO})/cis\text{-[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{]}/\text{ZrP}$ and б) EAS system $trans\text{-Re}_2((\text{CH}_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4)/cis\text{-[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\text{]}/\text{ZrP}$ in molar ratio 4/1/20 over time: — $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ rhenium(III) compound solution, ----- 1 day, ····· 2 days, -·-·-· 3 days, -·-·-·-· 4 days; ····· 5 days. Control – acetonitrile

Для трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) характеристична смуга поглинання знаходиться в області $17\,857\text{ cm}^{-1}$, яка в процесі інтеркаляції поступово зсувається в область $16\,129\text{ cm}^{-1}$ (рис.2а). Також спостерігається поява нового піку в області $14\,285\text{ cm}^{-1}$.

Характеристичними для тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) є дві смуги поглинання в області $20\,000$ та $25\,000\text{ cm}^{-1}$. У результаті інтеркаляції відбувається зсув характеристичних смуг $20\,000$ та $25\,000\text{ cm}^{-1}$ в область $17\,900$ та $24\,000\text{ cm}^{-1}$ відповідно (рис.2б), а також поява нової смуги в області $14\,285\text{ cm}^{-1}$.

Для кожної із досліджуваних систем спостерігали поступове зниження концентрації відповідних комплексних сполук у розчині, що не пов'язано із впливом розчинника. Ці зміни обумовлені поступовою інтеркаляцією речовини, що утворилася, у міжшаровий простір наночасток.

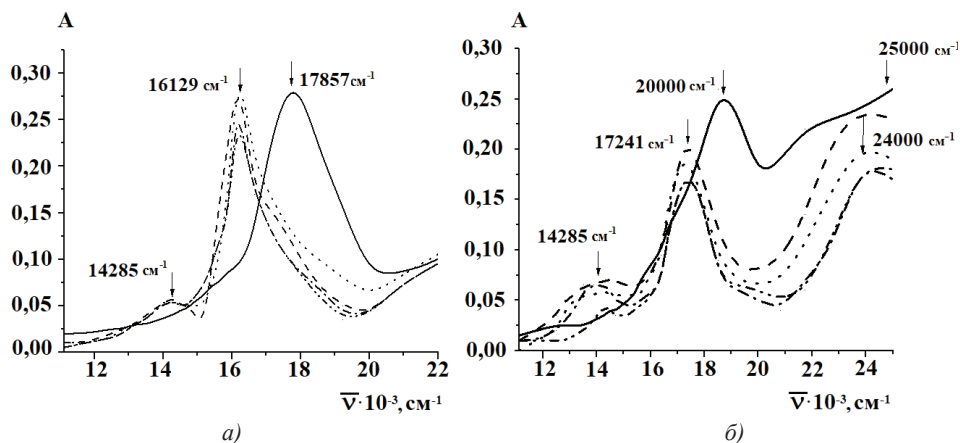


Рис. 2. *a*) ЕСП системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ та *б*) ЕСП системи $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ у співвідношенні 4/1/10 протягом часу: — $5 \cdot 10^{-4}$ М розчин сполуки ренію(III), ----- 1 доба, ···· 2 доби, -·-·- 3 доби, -·-·-·- 5 діб. Контроль – ацетонітрил

Fig. 2. *a*) EAS system $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ and *б*) EAS system $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ in molar ratio 4/1/20 over time: — $5 \cdot 10^{-4}$ M rhenium(III) compound solution, ----- 1 day, ···· 2 days, -·-·- 3 days, -·-·-·- 5 days. Controle – acetonitrile

Отримані продукти інтеркаляції досліджували за допомогою рентгенівської порошкової дифракції. Дифракційні картини зразків кожного із продуктів інтеркаляції показують значення міжшарової відстані, що відповідає інтеркальованому *цис*-платину при значенні кута $2\theta=11,3^\circ$. При орієнтації *цис*-платину під кутом 45° відносно площини шару ZrP міжшарова відстань становитиме приблизно $9,3 \text{ \AA}$ [16], що спостерігаємо на дифрактограмі системи *cis*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20 (рис.3а). Міжшарова відстань $12,08 \text{ \AA}$ та $14,87 \text{ \AA}$ відповідає інтеркальованій сполуці диренію(III) *цис*-структурного типу. Крім того, наявність піку $7,6 \text{ \AA}$ свідчить про утворення змішаної фази. Цікавим залишається той факт, що у присутності *цис*-платину на дифрактограмі спостерігаємо появу збільшеної міжшарової відстані, не характерної ані для інтеркальованих комплексів диренію(III), ані для *цис*-платину. Можна зробити висновок, що *цис*-платин виконує роль преінтеркалятора, розширюючи міжшаровий простір ZrP для вільної інтеркаляції комплексу диренію(III). Враховуючи дані досліджень взаємодії системи реній(III)/*цис*-платин з фосфатидилхоліном у ліпосомній формі [6], можна стверджувати про взаємодію комплексу ренію(III) та *цис*-платину. Таким чином, можливо розрахувати міжшарові відстані в продукті інтеркаляції для кожного із структурних типів при взаємодії з *цис*-платином. Так, найменша відстань L–Re–Re–L становить $6,88 \text{ \AA}$, тому додаючи 2 молекули *цис*-платину і $6,6 \text{ \AA}$ ZrP: $6,88+2,7+2,7+6,6=18,88 \text{ \AA}$. Зменшення цієї відстані обумовлене стисканням утво-

реної сполуки шарами ZrP. Крім того, розгалужені ліганди здатні ховатись у так званих «кишенях» ланцюжків ZrP.

На дифрактограмі продукту інтеркаляції *транс*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ /*сис*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ (рис. 3б) міжшарова відстань, що відповідає інтеркальованому *сис*-платину склала 8,93 Å. Враховуючи розміри *сис*-платину, мінімальна міжшарова відстань для продукту інтеркаляції *сис*-платин/ZrP становить 8,3 Å [16]. Також, аналогічно до дифракційної картини продукту інтеркаляції *сис*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$, спостерігали наявність двох міжшарових відстаней, характерних для інтеркальованого *транс*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ (14,26 Å та 11,94 Å). Міжшарова відстань 18,32 Å свідчить про інтеркаляцію продукту взаємодії *транс*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ та *сис*-платину.

У разі розташування *сис*-платину перпендикулярно до площини шарів цирконій гідрогенфосфату, спостерігається міжшарова відстань 11,8 Å, як на дифрактограмі продукту інтекаляції $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ (рис.4а). Крім того, як свідчать дані досліджень науковців світу [16], інтеркаляція *сис*-платину проходить із заміщенням хлоридних лігандів на фосфатні ліганди ZrP через атоми Оксигену. Також на дифрактограмі можна побачити міжшарові відстані, характерні для продуктів інтеркаляції $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ – 14,66 Å та 16,29 Å. Міжшарова відстань 19,00 Å свідчить про інтеркаляцію продукту взаємодії $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3$ з *сис*-платином.

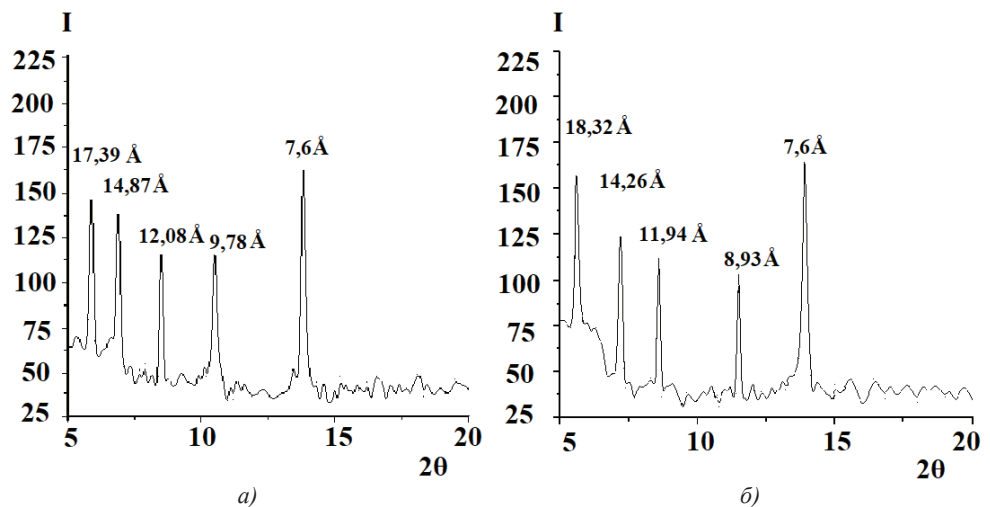


Рис. 3. Дифрактограма зразка (а) *сис*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20 та (б) *транс*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20

Fig. 3. The diffraction pattern of the sample (а) *сис*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{ДМСО}/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20 та (б) *транс*- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4/\text{сис}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP}$ 4/1/20

Винятковою залишається дифракційна картина дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III), для яких збільшеної відстані на дифрактограмі немає (рис.4б). Максимум 9,09 Å вказує на інтеркаляцію *цис*-платину, 11,8 Å та 14,66 Å – на наявність у міжшаровому просторі дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III). Однак, судячи зі змін в ЕСП розчинів, у яких проходив процес інтеркаляції, взаємодія комплексної сполуки диренію(III) з *цис*-платином все ж відбувається. Така картина дозволяє зробити припущення про те, що продукт взаємодії тетракарбоксилату диренію(III) та *цис*-платину координується на поверхні наночасток.

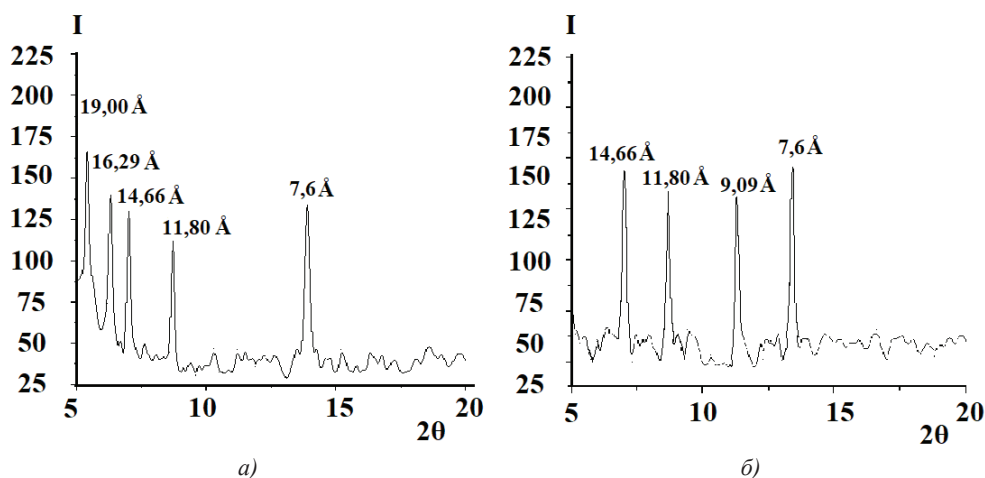


Рис. 4. Дифрактограма зразка (а) $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP } 4/1/20$ та (б) $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP } 4/1/20$

Fig. 4. The diffraction pattern of the sample (a) $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_3\text{Cl}_3/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP } 4/1/20$ та (б) $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_4\text{Cl}_2/\text{cis}-[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]/\text{ZrP } 4/1/20$

Кількісне визначення інтеркальованої сполуки ренію(III) засноване на реакції заміщення карбоксилатних груп кластерного фрагменту Re-Re на Cl⁻ у концентрованої хлоридній кислоті. Кількість утвореного $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ фіксували за допомогою електронного спектра, де характерною смугою поглинання є смуга в області $\approx 14\ 700\ \text{cm}^{-1}$, відповідна $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу [5]. У результаті реакції спостерігали забарвлення розчину в блакитний колір, що свідчить про утворення $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$.

Схема реакції для *cis*- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMCO}$:



Концентрацію утвореного іону $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ визначали за градувальним графіком.

Відсотковий вміст розраховували за оптичною густиною розчинів відповідних продуктів інтеркаляції. Вміст Ренію у наночастках склав 40-42 % у залежності

від структурного типу інтеркальованої сполуки. Такий вміст Ренію у наночастках більший у порівнянні з наночастками без *цис*-платину [15], що також може свідчити про те, що *цис*-платин виконує роль преінтеркалятора.

ВИСНОВКИ

Синтезовано наночастки цирконій гідрогенфосфату, навантажені комбінованою системою сполука ренію(III) / *цис*-платин. За допомогою електронної абсорбційної спектроскопії встановлено, що під час інтеркаляції *цис*-платин координується у аксіальне положення сполуки ренію(III). Дифрактограми продуктів інтеркаляції вказують на інтеркаляцію *цис*-платину, сполуки ренію(III) та продукту взаємодії сполуки ренію(III) та *цис*-платину. Крім того, кількісний аналіз зразків вказує на збільшений відсоток включення сполуки ренію(III), у порівнянні із наночастками без *цис*-платину. Таку особливість можна пояснити тим, що у даній системі *цис*-платин виконує роль преінтеркалятора. Отримані наночастки комбінованої дії мають перспективи застосування у медичній практиці для лікування пухлинних захворювань.

ВДЯЧНІСТЬ

Автори висловлюють вдячність Міністерству освіти і науки України за фінансування досліджень, проведених у рамках НДР №43/171390 «Розробка наносистем для спрямованої доставки лікарських препаратів» (державний реєстраційний номер 0117U006416, 2017-2020 рр.).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Neshasteh-Riz A., Mazaheri Z., Koosha F., Hoormand M.* The combination of metformin and disulfiram-Cu for effective radiosensitization on glioblastoma cells rezaei narges // *Cell J.* – 2020. – Vol. 22, N 3. – P. 263-272. <https://doi.org/10.22074/cellj.2020.6798>.
2. *Fong C.W.* Cisplatin cyclodextrin complexes as potential free radical chemoradiosensitizers for enhanced cisplatin treatment of cancers: a quantum mechanical study // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 89, N 3-4. – P. 343-351. <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0760-2>.
3. *Adalil F., Gonul Y., Kocak A.* The effects of thymoquinone against cisplatin-induced neurotoxic rat model // *Acta Cir. Bras.* – 2016. – Vol. 31, N 4. – P. 271-278. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160040000008>.
4. *Shtemenko N., Collery P., Shtemenko A.* Dichlorotetra- μ -Isobutyratodirhenium (III): enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2487-2492.
5. *Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I., Domasevitch K.V., Zabitskaya E.D., Golichenko A.A.* Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin // *Dalton Trans.* – 2009. – Vol. 26, N 14. – P. 5132-5136. <https://doi.org/10.1039/b821041a>.
6. *Li Z., Shtemenko N.I., Yegorova D.Y., Babiy S.O., Brown A.J., Yang T., Shtemenko A.V., Dunbar K.R.* Liposomes loaded with a dirhenium compound and cisplatin: preparation, properties and improved in vivo anticancer activity // *J. Liposome Res.* – 2015. – Vol. 25, N 1. – P. 78-87. <https://doi.org/10.3109/08982104.2014.954127>.
7. *Shtemenko N.I., Zabitskaya E.D., Berzenina O.V., Yegorova D.E., Shtemenko A.V.* Liposomal forms of rhenium cluster compounds: enhancement of biological activity // *Chem. Biodivers.* – 2008. – Vol. 5, N 8. – P. 1660-1667. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890153>.
8. *Clearfield A., Stynes J.A.* The preparation of crystalline zirconium phosphate and some observations on its ion exchange behavior // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1964. – Vol. 26. – P. 117-129. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(64\)80238-4](https://doi.org/10.1016/0022-1902(64)80238-4).
9. *Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V., Golichenko A.A., Babiy S.A., Li Z., Paramonova K.V., Shtemenko A.V., Dunbar K.R.* Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III) // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 129. – P. 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.001>.

10. Штеменко А.В., Котельникова А.С. Образование биядерных галогенкарбоксилатных соединений рения с четверной связью металл-металл // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1980. – № 11. – С.2630-2632.
11. Слипкань А.В., Китова Д.Є., Штеменко О.В. Наночастиці цирконій гідрофосфату, навантажені трихлоротри- μ -карбоксилатами диренію(III) // Вопр. химии и хим. технологии. – 2018. – № 2. – С.39-45.
12. Cotton F.A., Oldham C., Robinson W.R. Some reactions of the octahlorodirhenate(III) ions. II. Preparations and properties of tetracarboxylato compounds // Inorg. Chem. – 1966. – Vol. 5, N 10. – P.1798-1804.
13. Брауэр Г. Руководство по неорганическому синтезу. М.: Мир, 1925. – Т.5. – 1825 с.
14. Slipkan A., Shtemenko N., Bray R. Obarska-Pempkowiak H., Shtemenko A.V. Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes // Vopr. Khimii i Khim. Tekhnologii. – 2018. – N 6. – P.72-76. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2018-121-6-72-76>.
15. Slipkan A., Shtemenko N., Kytova D., Shtemenko A. Encapsulation of Dirhenium(III) Carboxylates into Zirconium Phosphate // Acta Chim. Slov. – 2020. – Vol. 67. – P. 1-9. <http://dx.doi.org/10.17344/acs.2019.5505>.
16. Diaz A., Millie L., Perez J., David A., Mukherjee A., Baez A., Clearfield A., Colon J.L. Direct intercalation of cisplatin into zirconium phosphate nanoplatelets for potential cancer nanotherapy // Nanoscale. – 2014. – Vol. 12. – P. 65-69. <http://dx.doi.org/10.1039/c3nr02206d>.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2020

А. В. Слипкань, Д. Е. Китова, А. В. Штеменко

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет»,
пр. Гагарина, 8, г. Днепр, 49005, Украина
email: n.kolesova1993@gmail.com

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНОЧАСТИЦ ЦИРКОНИЙ ГИДРОФОСФАТА, НАГРУЖЕННЫХ СИСТЕМОЙ РЕНИЙ(III)/ЦИС-ПЛАТИН

В работе раскрыта актуальная проблема создания наноразмерной формы доставки комбинированной системы комплекс дирения(III) / цис-платин с синергизмом действия, которая обладает выраженными противоопухолевыми свойствами и низкой токсичностью. В результате проведенной работы были получены неорганические слоистые наночастицы цирконий гидрофосфата, нагруженные комбинированной системой комплексное соединение дирения(III) / цис-платин. За процессом интеркаляции следили с помощью электронной абсорбционной спектроскопии. Помимо взаимодействия соединений дирения(III) с фосфатными группами наночастиц, было так же зафиксировано взаимодействие с цис-платином. Методом рентгеновской порошковой дифракции показано увеличение межслоного пространства цирконий гидрофосфата после реакции, что говорит об успешности интеркаляции. Полученные дифракционные пики свидетельствуют о внедрении биядерных комплексов рения(III), цис-платина и продуктов взаимодействия этих соединений в межслоное пространство цирконий гидрофосфата. Так же было замечено, что присутствие цис-платина увеличивает межслоное пространство при интеркаляции соединения дирения(III). Такая особенность говорит о том, что цис-платин служит преинтеркалятором в исследуемой системе. С помощью количественного анализа на четверную связь Re-Re было установлено процентное содержание дирения(III) в полученных наночастицах. В зависимости от структурного типа используемого соединения, содержание дирения(III) в наночастицах составило 40-42 %. Как можно судить из проведенных ранее исследований, включение дирения(III) в полученных наночастицах выше, чем в наночастицах без цис-платина, что свидетельствует об удачной комбинации соединений дирения(III) с цис-платином.

Ключевые слова: рений(III), цис-платин, цирконий гидрофосфат, наночастицы.

A. V. Slipkan, D. E. Kytova, O. V. Shtemenko

Ukrainian State University of Chemical Technology, Gagarin Av. 8, Dnipro, 49005,
Ukraine

email: n.kolesova1993@gmail.com

BASIC CHARACTERISTICS OF ZIRCONIUM PHOSPHATE NANOPARTICLES LOADED WITH RHENIUM(III) / CISPLATIN SYSTEM

The actual problem of creating a nanoscale delivery form of a combined system of rhenium(III) complex / cisplatin system with enhancing each other's actions, which has pronounced antitumor properties and low toxicity, is revealed in the work. The need to create combination drugs for the treatment of cancer caused by the toxic effects of many substances that are already used in practice and are effective. As a result of this work, inorganic layered zirconium phosphate nanoparticles loaded with a combined system of rhenium(III) complex / cisplatin were obtained. The intercalation process was monitored by electron absorption spectroscopy. In addition to the interaction of the rhenium(III) compounds with the phosphate groups of the nanoparticles, the interaction with the cisplatin was also recorded. The X-ray powder diffraction method shows an increase in the interlayer space of zirconium phosphate after the reaction, which indicates the success of intercalation. The obtained diffraction peaks indicate the incorporation of rhenium(III) complexes, cisplatin and the interaction products of these compounds into the interlayer space of zirconium phosphate. It was also observed that the presence of cisplatin increases the interlayer space upon intercalation of the rhenium(III) compound. This peculiarity indicates that cisplatin serves as a preintercalator in the system under study. By quantitative analysis, the percentage of rhenium(III) in the nanoparticles obtained was determined on the Re-Re quadruple bond. The quantitative determination of the intercalated rhenium(III) compound is based on the reaction of the substitution of the carboxylate groups of the Re-Re cluster moiety with Cl⁻ in concentrated hydrochloric acid. Depending on the structural type of compound used, the content of rhenium(III) in the nanoparticles was 40-42 %. As can be seen from previous studies, the incorporation of rhenium(III) in the obtained nanoparticles is higher than in the nanoparticles without cisplatin, which indicates a successful combination of rhenium(III) compounds with cisplatin. Obtained nanoparticles of combined action have prospects for use in medical practice for the treatment of tumor diseases.

Keywords: rhenium(III), cisplatin, zirconium phosphate, nanoparticles.

REFERENCES

1. Neshasteh-Riz A., Mazaheri Z., Koosha F., Hoormand M. *The combination of metformin and disulfiram-Cu for effective radiosensitization on glioblastoma cells rezaei narges*. Cell J., 2020, vol. 22, no 3, pp. 263-272. <https://doi.org/10.22074/cellj.2020.6798>.
2. Fong C.W. *Cisplatin cyclodextrin complexes as potential free radical chemoradiosensitizers for enhanced cisplatin treatment of cancers: a quantum mechanical study*. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 2017, vol. 89, no 3-4, pp. 343-351. <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0760-2>.
3. Adalil F., Gonul Y., Kocak A. *The effects of thymoquinone against cisplatin-induced neurotoxic rat model*. Acta Cir. Bras., 2016, vol. 31, no 4, pp. 271-278. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160040000008>.
4. Shtemenko N., Collery P., Shtemenko A. *Dichlorotetra- μ -Isobutyrate dirhenium (III): enhancement of cisplatin action and RBC-stabilizing properties*. Anticancer Res., 2007, vol. 27, pp. 2487-2492.
5. Shtemenko A.V., Collery P., Shtemenko N.I., Domasevitch K.V., Zabitskaya E.D., Golichenko A.A. *Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin*. Dalton Trans., 2009, vol. 26, no 14, pp. 5132-5136. <https://doi.org/10.1039/b821041a>.
6. Li Z., Shtemenko N.I., Yegorova D.Y., Babiy S.O., Brown A.J., Yang T., Shtemenko A.V., Dunbar K.R. *Liposomes loaded with a dirhenium compound and cisplatin: preparation, properties and improved in vivo*

- anticancer activity*. J. Liposome Res., 2015, vol. 25, no 1, pp. 78-87. <https://doi.org/10.3109/08982104.2014.954127>.
7. Shtemenko N.I., Zabitskaya E.D., Berzenina O.V., Yegorova D.E., Shtemenko A.V. *Liposomal forms of rhenium cluster compounds: enhancement of biological activity*. Chem. Biodivers., 2008, vol. 5, no 8, pp. 1660-1667. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890153>.
 8. Clearfield A., Stynes J.A. *The preparation of crystalline zirconium phosphate and some observations on its ion exchange behavior*. J. Inorg. Nucl. Chem., 1964, vol. 26, pp. 117-129. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(64\)80238-4](https://doi.org/10.1016/0022-1902(64)80238-4).
 9. Shtemenko N.I., Chifotides H.T., Domasevitch K.V., Golichenko A.A., Babiy S.A., Li Z., Paramonova K.V., Shtemenko A.V., Dunbar K.R. *Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III)*. J. Inorg. Biochem., 2013, vol. 129, pp. 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.001>.
 10. Shtemenko A.V., Kotelnikova A.S. *Образование биядерных галогенкарбоксилатных соединений ренія s четвєрной связи метал-метал* [Formation of binuclear halogencarboxylate compounds of rhenium with a metal-metal quadruple bond]. Proc.USSR AS. Chem. Ser., 1980, no. 11, pp. 2630-2632. (in Russian)
 11. Slipkan A.V., Kitova D.E., Shtemenko A.V. *Nanochastki zirconiy gidrophosphatu, navantagheni trichlorotri-μ-carboxilatami direniyu(III)* [Zirconium phosphate nanoparticles loaded with trichlorotri-μ-carboxylates of direnium(III)]. Vopr. Khimii i Khim. Tekhnologii, 2018, no 2, pp. 39-45. (in Ukrainian)
 12. Cotton F.A., Oldham C., Robinson W.R. *Some reactions of the octahlorodirhenate(III) ions. II. Preparations and properties of tetracarboxylato compounds*. Inorg. Chem., 1966, vol. 5, no 10, pp. 1798-1804.
 13. Brauer G. *Guide to inorganic synthesis*. Moscow, Mir, 1925, vol. 5, 1825 p. (in Russian)
 14. Slipkan A., Shtemenko N., Bray R. Obarska-Pempkowiak H., Shtemenko A.V. *Aggregation properties of some zirconium phosphate loaded with dirhenium(III) complexes*. Vopr. Khimii i Khim. Tekhnologii, 2018, no 6, pp. 72-76. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2018-121-6-72-76>.
 15. Slipkan A., Shtemenko N., Kytovaa D., Shtemenko A. *Encapsulation of Dirhenium(III) Carboxylates into Zirconium Phosphate*. Acta Chim. Slov., 2020, vol. 67, pp. 1-9. <http://dx.doi.org/10.17344/acsi.2019.5505>.
 16. Diaz A., Millie L., Perez J., David A., Mukherjee A., Baez A., Clearfield A., Colon J.L. *Direct intercalation of cisplatin into zirconium phosphate nanoplatelets for potential cancer nanotherapy*. Nanoscale, 2014, vol. 12, pp. 65-69. <http://dx.doi.org/10.1039/c3nr02206d>.