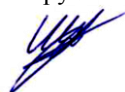


На правах рукописи



ШЕСТОПАЛОВ Михаил Александрович

**ОКТАЭДРИЧЕСКИЕ МЕТАЛЛОКЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

02.00.01 – неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, заведующий лабораторией
Милоков Василий Анатольевич
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленное структурное подразделение ФГБУН ФИЦ
«Казанский научный центр» РАН, г. Казань

доктор химических наук, главный научный сотрудник
Сидоров Алексей Анатольевич
ФГБУН Институт общей и неорганической химии
им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Фурсова Елена Юрьевна
ФГБУН Институт «Международный томографический центр»
СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва

Защита состоится «25» декабря 2019г. в 10.00 час.
на заседании диссертационного совета Д 003.051.01
на базе ИНХ СО РАН
по адресу: просп. Академика Лаврентьева, 3, г. Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНХ СО РАН и на сайте
организации по адресу:

<http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/>

Автореферат разослан «03» октября 2019г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физико-математических наук



В.А. Надолинный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. На момент начала данной диссертационной работы (2011г.) в литературе неоднократно встречались предположения о перспективности исследования различных октаэдрических металлокластерных комплексов для биологии и медицины. Действительно, с одной стороны, наличие высокой локальной концентрации тяжелых элементов придает таким соединениям высокую рентгеноконтрастность, что является краугольным свойством для рентгеновской диагностики, тем самым делая кластерные комплексы крайне перспективными для разработки рентгеноконтрастных препаратов на их основе. С другой стороны, наличие ярко-красной флуоресценции и фотосенсибилизационных свойств позволяет рассматривать такие соединения с точки зрения разработки диагностических и терапевтических препаратов для борьбы с онкозаболеваниями. Однако, несмотря на огромные перспективы, до 2011 года опубликована лишь одна работа, напрямую относящаяся к исследованию таких соединений с точки зрения их биологических свойств, а именно, цитотоксичности и способности проникать внутрь клеток.

Таким образом, изучение кластерных комплексов именно с точки зрения их возможного приложения в различных областях биологии и медицины является актуальным направлением исследований. Кроме того, стоит отметить, что за последние несколько лет количество работ, посвященных данной тематике, многократно возросло, что также подтверждает актуальность и значимость представленной работы.

Цель работы заключалась в изучении влияния состава и строения октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, а также материалов на их основе, на биологические свойства и возможность применения в различных областях биологии и медицины. Для достижения данной цели поставлены **следующие задачи:**

- изучение рентгеноконтрастных, фотосенсибилизационных и рентгенолюминесцентных свойств известных водорастворимых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения;
- оценка токсических показателей наиболее рентгеноконтрастных или фотоактивных кластерных комплексов на клеточных культурах и мелких лабораторных животных;
- синтез новых водорастворимых кластерных комплексов молибдена и рения и их детальная характеристика набором современных физико-химических методов анализа;
- изучение влияния водорастворимых органических полимеров на поведение кластерных комплексов рения в биологических системах;
- изучение стабильности кластерных комплексов молибдена в водных растворах;
- синтез новых высоколюминесцентных кластерных комплексов молибдена и их детальная характеристика;

- разработка методов включения кластерных комплексов молибдена в матрицы различной природы – органические, металл-органические и неорганические, и их детальная характеристика;
- изучение люминесцентных свойств новых кластерных комплексов молибдена и материалов на их основе, включая рентген-индуцированную люминесценцию и способность фотосенсибилизировать процесс генерации синглетного кислорода;
- изучение биологических свойств полученных материалов, таких как темновая и фотоиндуцированная цитотоксичности, кинетика внутриклеточного поглощения и выведения, внутриклеточная генерация активных форм кислорода.

Научная новизна работы. Впервые синтезировано и исследовано 37 новых соединений на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, причем строение 28 соединений установлено методом рентгеноструктурного анализа.

Впервые продемонстрирована высокая рентгеноконтрастность водных растворов ряда гексацианидных кластерных комплексов молибдена и рения. Показано, что наилучшими рентгеноконтрастными свойствами обладают комплексы, содержащие в своем составе кластерные ядра $\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}^{2+}$, $\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}^{2+}$, $\{\text{Re}_6\text{S}_8\}^{2+}$ и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{4+}$. Установлено, что гексацианидные халькогенидные кластерные комплексы рения способны выступать в качестве фотосенсибилизаторов в процессе генерации синглетного кислорода под действием УФ-света. При этом эффективность данного процесса убывает в ряду $\text{Se} > \text{S} \gg \text{Te}$. Для гексацианидных кластерных комплексов рения впервые были изучены токсичность на различных клеточных культурах и мелких млекопитающих. Показано, что наименьшим токсическим действием в ряду $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$, $[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ и $[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ обладает кластерный комплекс содержащий атомы теллура в кластерном ядре. Водный раствор $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ впервые был использован в качестве рентгеноконтрастного препарата при ангиографии лабораторной крысы, в результате чего нам удалось получить изображения кровеносных сосудов с небольшим диаметром достаточно высокого качества и четкости. В свою очередь, изучение фотодинамических свойств гексацианидных кластерных комплексов рения показало, что комплексы, содержащие серу или селен в кластерном ядре, обладают заметными фотодинамическими свойствами.

Впервые получены водорастворимые кластерные комплексы рения с высокогидрофильными фосфиновыми лигандами. Было продемонстрировано, что такие кластерные комплексы обладают наименьшей токсичностью по отношению как к клеточным культурам, так и к мелким лабораторным животным среди изученных комплексов рения. При этом такие соединения не проникают внутрь клеток и достаточно быстро выводятся из организма млекопитающих. Показано, что замена нескольких гидрофильных групп фосфиновых лигандов на ароматические фрагменты или использование условно-амфифильных лигандов приводит к способности кластерных комплексов проникать внутрь клетки,

что одновременно сопровождается увеличением токсичности таких соединений. Было продемонстрировано, что добавление различных водорастворимых полимеров к растворам кластерных комплексов может существенно влиять на их цитотоксические показатели, а также на способность их проникновения внутрь клеток.

Разработаны методы включения кластерных комплексов молибдена, обладающих низкой гидролитической устойчивостью, в полимерные матрицы различной природы – органической, металл-органической и неорганической. Впервые получены материалы на основе модифицированного полистирола и кластерных комплексов молибдена, имеющие морфологию сферических частиц. На основе водорастворимого полимера – полистиролсульфоната натрия (**PSS**), впервые были получены водорастворимые полимерные материалы содержащие кластерные комплексы молибдена. Изучение люминесцентных свойств полученных полимеров с различным типом кластерного ядра показало, что наилучшие свойства наблюдаются для комплексов, содержащих $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{4+}$ в своем составе. Показано, что все вещества проявляют крайне низкую темновую и фотоиндуцированную цитотоксичности.

Получена и детально охарактеризована серия высоколюминесцентных образцов на основе кластерных комплексов $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OTs})_6]^{2-}$ (**OTs** – *n*-толуолсульфонат) и полиметилметакрилата. Предложены методы получения материалов на основе сополимера трифторхлорэтилена и дифторэтилена (коммерческое название Ф-32Л) содержащего, высоколюминесцентные кластерные комплексы молибдена $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OTs})_6]^{2-}$ и $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COO})_6]^{2-}$. На основе фторопласта Ф-32Л с включенным кластерным комплексов $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COO})_6]$ были получены материалы различной морфологии: нано- и микроразмерные частицы, микроволокна и пленочные образцы. Продемонстрирована принципиальная возможность применения полученных материалов в качестве самоочищающихся покрытий и сенсоров на кислород.

Показано, что в случае использования мезопористого металл-органического координационного полимера MIL-101 в качестве матрицы-носителя наблюдается образование соединений с октаэдрическими кластерными комплексами типа гость-хозяин. Модификация каркаса молекулами пиразина или 4,4'-бипиридина, способными координироваться к комплексу, позволяет включать кластерные комплексы молибдена и рения посредством образования ковалентных связей. Показано, что материалы типа кластер@MIL-101 способны генерировать активные формы кислорода внутри клеток, а также проявляют умеренную фотоиндуцированную цитотоксичность.

На основе аморфного диоксида кремния было получено два типа материалов, содержащих кластерные комплексы молибдена – микро- и наноразмерные частицы. Показано, что в процессе получения материалов происходит полный, либо частичный гидролиз кластерного комплекса и образование как водородных, так и ковалентных связей между комплексом и диоксидом кремния. Пока-

зано, что уменьшение размера частиц диоксида кремния, содержащих кластерный комплекс, положительно влияет на эффективность генерации синглетного кислорода, что связано с увеличением удельной площади поверхности. Изучение биологических свойств кластер-содержащих микро- и наночастиц SiO_2 показало, что они проявляют низкую темновую цитотоксичность, способны проникать в клетку и находиться в ней достаточно долгое время. Также показано, что частицы легко детектируются внутри клеток благодаря их люминесценции. Модификация поверхности наночастиц зеленым флуоресцентным белком **GFP** (Green Fluorescent Protein), который не способен проникать в клетки самостоятельно, позволила продемонстрировать их перспективность для трансдукции белков. В свою очередь, для наночастиц была показана высокая эффективность в процессах генерации синглетного кислорода внутри клетки, и как следствие, их высокая фотоиндуцированная цитотоксичность.

Для ряда кластерных комплексов молибдена и рения были продемонстрированы рентгенолюминесцентные свойства. Для кластерных комплексов рения такие данные были получены впервые.

Результаты данной работы являются существенным вкладом не только в фундаментальные знания в области координационной химии и материаловедения, но и имеют ценность для дальнейшего развития возможностей практических применений материалов на основе кластерных комплексов.

Методология работы. Данная работа выполнена в области координационной химии октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения. В рамках работы большое внимание было уделено синтезу и характеристике новых соединений на основе октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов рения и галогенидных кластерных комплексов молибдена, а также материалов на их основе. Такие соединения и материалы различной морфологии были изучены с точки зрения их рентгеноконтрастных, фото- и рентгенолюминесцентных и фотосенсибилизационных свойств, а также была изучена стабильность кластерных комплексов молибдена в водных растворах. Особое внимание было уделено изучению влияния кластерных комплексов и материалов на их основе на биологические объекты, такие как клеточные культуры и мелкие лабораторные животные.

Методология исследования включает в себя этапы получения кластерных комплексов методом высокотемпературного ампульного синтеза и дальнейшей их модификации в условиях синтезов в растворах с использованием солей серебра или синтеза в расплаве про-лиганда т.е. органического соединения способного выступать в качестве лиганда. Характеризация полученных соединений проводилась на современном оборудовании при использовании общепризнанных методов, таких как рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопия, элементные CHNS и **EDS** (энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия) анализы, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и др. Рентгеноконтрастные свойства кластерных комплексов исследовались на компьютерном томографе и ангиографе в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина и

ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна. Рентгенолюминесцентные спектры регистрировались в ИХКиГ СО РАН.

Включение кластерных комплексов в органические полимерные матрицы осуществляли методами пропитки раствором кластерных комплексов заранее приготовленных полимеров, радикальной сополимеризации кластерного комплекса с мономерами или методом соосаждения раствора полимера с кластерным комплексом. Включение кластерных комплексов в MIL-101 и его модифицированные производные проводили методом пропитки. Частицы аморфного диоксида кремния содержащие кластерные комплексы в своем составе получали аммиачным гидролизом тетраэтилортосиликата в присутствии кластерных комплексов двумя методами: микрочастицы – модифицированный метод Штобера, наночастицы – микроэмульсионный метод.

Морфология координационных полимеров и нерастворимых в воде материалов была изучена методами просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии. Водорастворимые материалы на основе PSS были исследованы с помощью гель-проникающей хроматографии. Спектры люминесценции для полученных веществ регистрировались при помощи чувствительного к красному свету датчика. Квантовые выходы определены с использованием системы измерения абсолютных квантовых выходов фотолюминесценции Hamamatsu Photonics, C9920-03.

Биологические исследования проводились совместно с НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, ФИЦ ФТМ, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна и ГНЦ ВБ «Вектор» на клеточных линиях карциномы гортани человека (**Нер-2**), карциномы шейки эпителия человека (**HeLa**), диплоидной культуры клеток человека (**MRC-5**) и перитонеальных макрофагах. Цитотоксичность материалов изучалась с использованием МТТ-теста. Количество живых, мертвых и апоптотических клеток определяли с помощью метода двойного окрашивания Hoechst 33342/PI. Визуализацию клеток проводили с использованием методов просвечивающей электронной микроскопии, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и флуоресцентной микроскопии. Кинетику проникновения материалов в клетку и их выведения изучали методом проточной цитометрии. Для определения фотоиндуцированной цитотоксичности использовалась лампа с длиной волны $\lambda \geq 400$ нм, а жизнеспособность клеток после облучения определяли методом МТТ.

В ходе работы контроль достоверности результатов выполнялся проведением перекрестных анализов. Достоверность оценки цитотоксических эффекта материалов подтверждена тремя сходящимися данными.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе получены фундаментальные данные о методах синтеза, кристаллической и молекулярной структуре, электрохимических, люминесцентных свойствах, а также стабильности и реакционной способности новых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения. Разработаны методы получения различных материалов на основе органических полимеров, металл-органического координационного

полимера MIL-101 и аморфного диоксида кремния, содержащих кластерные комплексы. Продемонстрирована высокая рентгеноконтрастность кластерных комплексов молибдена и рения, что позволяет рассматривать их в качестве основы новых высокорентгеноконтрастных препаратов для ангиографии и компьютерной томографии. Полученные данные о низкой токсичности водорастворимых кластерных комплексов рения с фосфиновыми лигандами на клеточных культурах и мелких лабораторных животных позволяют спланировать дальнейшие их синтетические модификации, направленные на снижение токсичности таких соединений.

При систематическом изучении фото- и рентген-индуцированных люминесцентных, а также фотосенсибилизационных свойств кластерных комплексов выявлены некоторые закономерности зависимости фотофизических параметров от внутреннего и внешнего лигандного окружения, что позволит целенаправленно получать кластерные комплексы с заданными фотофизическими показателями.

Полученные данные о закономерностях включения кластерных комплексов в различные матрицы-носители, типах реализуемых взаимодействий между кластерным комплексом и используемой матрицей, морфологии полученных материалов, а также химических и биологических свойствах позволяют спрогнозировать пути их возможного применения. Так, использование кислород-непроницаемых органических полимеров позволяет говорить о перспективе таких веществ с точки зрения биовизуализации, в то время как кислород-проницаемые органические полимеры имеют высокий потенциал в области разработки агентов для фотодинамической терапии и фотоактивных антибактериальных материалов. Соединения на основе MIL-101 перспективны в качестве агентов для биовизуализации, фотодинамической терапии, а также адресной доставки и пролонгации действия препарата. Наноразмерные частицы диоксида кремния, содержащие кластерный комплекс, проявили себя как перспективные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии, в то время как микрочастицы SiO_2 – как люминесцентные маркеры и доставщики белков в клетки.

Данные по кристаллическим структурам новых соединений, полученных в рамках настоящего исследования, депонированы в банках структурных данных и являются общедоступными.

На защиту выносятся:

- оригинальные данные по синтезу 37 новых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, 28 из которых были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа;
- данные по рентгеноконтрастным свойствам гексациандиных кластерных комплексов молибдена и рения;
- методы включения октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения в различные матрицы, такие как органические полимеры, металл-органический координационный полимер MIL-101 и аморфный диоксид кремния;

- данные по фото- и рентген-индуцированным люминесцентным и фотосенсибилизационным свойствам серии халькогенидных кластерных комплексов рения и галогенидных кластерных комплексов молибдена и материалов на их основе;
- результаты исследования состава и морфологии полученных материалов и типов взаимодействия, реализующихся между кластерным комплексом и матрицей в процессе получения материалов, а также влияние количества включаемого комплекса на эти характеристики;
- результаты изучения биологических свойств кластерных комплексов и кластер-содержащих материалов на различных клеточных культурах, такие как цитотоксичность, внутриклеточное проникновение и выведение из клетки, распределение в клетке, механизмы поглощения, генерация активных форм кислорода внутри клетки, люминесцентная визуализация внутри клетки, доставка белков, фотоиндуцированная цитотоксичность, а также фотоиндуцированные антибактериальные свойства;
- результаты исследования острой токсичности и распределение кластерных комплексов во внутренних органах лабораторных животных, а также ангиография и компьютерная томография лабораторных крыс с использованием водных растворов кластерных комплексов рения в качестве рентгеноконтрастного препарата.

Личный вклад автора. Цель и задачи работы, а также пути их решения определены и сформулированы соискателем. Разработка методик синтеза новых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, определение их строения и изучение физико-химических свойств, получение и характеристика полимерных материалов, допированных металлокластерными комплексами, подготовка образцов для изучения биологических свойств, анализ и обобщение полученных результатов, а также подготовка статей к публикации были осуществлены непосредственно автором или под его руководством. Под руководством соискателя защищено две кандидатских диссертации (Н.А. Воротникова, ИНХ СО РАН, 2018 г и Ю.А. Воротников, ИНХ СО РАН, 2019 г) по специальности 02.00.01 – неорганическая химия, результаты которых вошли в данную работу. Также, автор синтезировал часть обсуждаемых в работе соединений и занимался расшифровкой рентгеноструктурных данных. Анализ и обобщение полученных результатов по биологической части также осуществлялся при непосредственном участии соискателя.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на следующих конференциях и семинарах: VII Всероссийской конференции по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2012» (Новосибирск, 2012), IIIrd и IVth International Workshop on Transition Metal Clusters (Беникасим, 2012; Новосибирск, 2014), V Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2012), II Международный форум «Инновации в медицине» (Новосибирск, 2013), Школа-конференция молодых ученых посвященная памяти профессора С. В. Земскова «Неорганические соединения и функциональные мате-

риалы” (Новосибирск, 2013), VIII, IX Всероссийская конференция с международным участием молодых ученых по химии “Менделеев - 2014” (Санкт-петербург, 2014, 2015), The 8th International Symposium on Technetium and Rhenium: Science and Utilization (Порнише, 2014), XXVI и XXVII Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, 2014; Нижний Новгород, 2017), The 2nd International Conference on Modern Applications of Nanotechnology (Минск, 2015), MedChem-2015 (Новосибирск, 2015), IUPAC 2015, 45th World Chemistry Congress (Пусан, 2015), 2016 Japan-Russia Joint seminar “Advanced materials synthesis process and nanostructure” (Сендай, 2016), Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям (Новосибирск, 2016), International workshop “CLUSPOM-Altay” 2016 on metal clusters and polyoxometallates (Катунь, 2016), CLUSPOM-1 (Rennes, 2016), 42nd International Conference on Coordination Chemistry (Брест, 2016), The international symposium systems biology and biomedicine (Sbiomed-2016) (Новосибирск, 2016), XIII и XIV Международная конференция Спектроскопия координационных соединений (Туапсе, 2016, 2017), V Молодежная конференция по молекулярной и клеточной биологии института цитологии РАН (Санкт-Петербург, 2016), Advanced Materials: Synthesis, Processing and Properties of Nanostructures (Новосибирск, 2016), Advanced Materials Synthesis process and Nanostructure (Сендай, 2017), Байкальской школы конференции БШКХ-2017 (Иркутск, 2017), IV Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы» ICFM-2017 (Новосибирск, 2017), IX International Voevodsky Conference (Новосибирск, 2017), CLUSPOM 2018 (Жиф-сюр-Иветт, 2018), Всероссийский кластер конференций по неорганической химии «InorgChem 2018» (Астрахань, 2018), British Council Researcher Links Workshop “Prevention of microbial contamination of biomaterials for tissue regeneration and wound healing” (Ланкастер, 2018).

Публикации. Результаты работы опубликованы в профильных рецензируемых российских (8 статей) и международных (24 статей) журналах. Все журналы входят в списки индексируемых базами данных Web of Science, Scopus или РИНЦ. Кроме того, результаты представлены в тезисах 74 докладов.

Степень достоверности результатов исследований. Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, согласованности экспериментальных данных с данными других исследований. О признании информативности и значимости основных результатов работы мировым научным сообществом также говорит их опубликование в рецензируемых журналах различного уровня и высокая оценка на российских и международных конференциях.

Соответствие специальности 02.00.01 – неорганическая химия. Диссертационная работа соответствует п. 1. «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе», п. 2. «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами» и п. 5. «Взаимосвязь между составом,

строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» паспорта специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 401 странице, включая 249 рисунков и 80 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы (614 источников). Все представленные в работе результаты опубликованы, в связи с чем необходимые детали могут быть найдены в соответствующих публикациях.

Диссертационная работа выполнялась в рамках планов научно-исследовательской работы ИНХ СО РАН, а также при поддержке грантов РФФИ (12-03-31670, 14-03-92612, 14-04-01816, 15-33-20083 и 17-03-00140), РФФ (14-14-00192 и 15-15-10006) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-4054.2015.3 и МК-180.2017.3).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во *введении* обоснована актуальность темы, поставлена цель и определены задачи исследования, сформулированы научная новизна, практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена подробному обзору научных публикаций, посвященных октаэдрическим кластерным комплексам молибдена, вольфрама, рения и технеция в целом.

В обзоре литературы систематизированы достижения в области химии октаэдрических металлокластерных комплексов, начиная от первых примеров получения таких кластерных комплексов и открытия и изучения различных физико-химических свойств, до демонстрации их возможного практического применения в различных областях науки и техники. Глава завершается заключением, в котором подытожены описанные в литературе данные, на основании которых была поставлена цель данного диссертационного исследования.

Во *второй главе* приведен перечень применяемого в работе оборудования и реактивов. Также в данной главе приведены методы синтеза кластерных комплексов, получения материалов на основе различных матриц и их характеристики. Кроме того, указаны детали проведения биологических анализов, таких как МТТ-тест, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, проточная цитометрия, оценка фотоиндуцированной токсичности и др.

Третья глава посвящена полученным результатам и их обсуждению. Глава разделена на три части. Первая часть посвящена синтезу и изучению новых водорастворимых кластерных комплексов рения, а также исследованию хорошо известных гексациандинных кластерных комплексов рения и молибдена. Вторая часть посвящена синтезу и характеристике новых координационных полимеров на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения. Последняя часть описывает синтез и характеристику новых высоколюминесцентных

кластерных комплексов молибдена, а также методы получения и характеристику новых материалов, содержащих октаэдрические кластерные комплексы молибдена.

Водорастворимые октаэдрические кластерные комплексы молибдена и рения

Одним из важных требований, предъявляемых к веществам, рассматриваемым с точки зрения изучения на живых системах, является хорошая растворимость или, как минимум, способность образовывать устойчивые коллоиды, в воде при pH крови равном 7,4, а также стабильность исследуемых растворов в этих условиях продолжительное время.

Исследование гексацианидных комплексов в биомедицинских приложениях. Наиболее хорошо изученными кластерными комплексами молибдена и рения и при этом хорошо растворимыми в воде, являются гексацианидные кластерные комплексы состава $Me_x\{M_6Q_8\}(CN)_6$ ($Me = Na, K; M = Mo, Re; Q = S, Se, Te, Cl, Br, I$). Для первичной оценки рентгеноконтрастности были выбраны следующие соединения: $K_4\{Re_5S_8\}(CN)_6$, $K_4\{Re_5Se_8\}(CN)_6$, $K_4\{Re_5Te_8\}(CN)_6$, $K_6\{Mo_6S_8\}(CN)_6$, $K_6\{Mo_6Se_8\}(CN)_6$, $K_2\{Mo_6Br_8\}(CN)_6$ и $K_2\{Mo_6I_8\}(CN)_6$. Для этого приготовленные водные растворы указанных комплексов в эквимольной концентрации (0,0895 M; 0,0448 M; 0,0224 M) помещались в многолуночный планшет с плоским дном и изучались при помощи компьютерного томографа (рис. 1). В качестве положительного контроля использовался коммерческий рентгеноконтрастный препарат Омнипак (Omnipaque®), содержащий в качестве рентгеноконтрастного вещества Йогексол (Iohexol).

Основываясь на полученных результатах рентгеновской контрастности кластерных комплексов молибдена и рения различного состава, были выбраны четыре соединения, содержащие кластерные ядра $\{Re_6Q_8\}^{2+}$ ($Q = S, Se, Te$) и $\{Mo_6I_8\}^{4+}$, как перспективные объекты для дальнейших исследований в качестве рентгеноконтрастных препаратов.

Кроме вышеописанной рентгеноконтрастности, гексацианидные октаэдрические кластерные комплексы рения также обладают фосфоресценцией в красной/ближней инфракрасной областях спектра. Наличие таких свойств сподвигло нас изучить фотосенсибилизационную активность растворов кластерных комплексов $\{Re_6Q_8\}(CN)_6^{4+}$ ($Q = S, Se, Te$) в H_2O и D_2O (табл. 1).

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что кластерные комплексы $K_4\{Re_6S_8\}(CN)_6$ и $K_4\{Re_6Se_8\}(CN)_6$ являются достаточно эффективными фотосенсибилизаторами процесса генерации синглетного кислорода, в то время как $K_4\{Re_6Te_8\}(CN)_6$ обладает весьма посредственными фотосенсибилизационными свойствами.

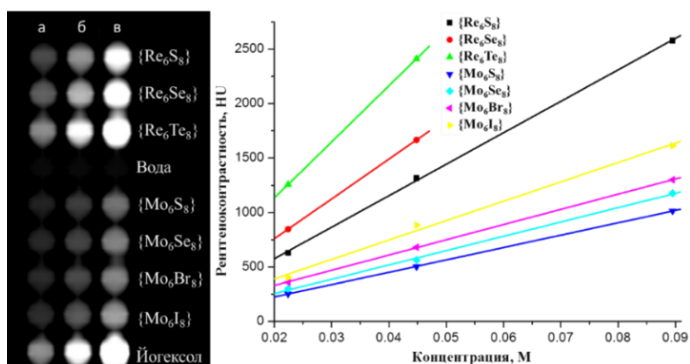


Рис. 1. Компьютерная томограмма многолучевого планшета содержащего различные гексацианидные кластерные комплексы и йогексол (слева); зависимость рентгеновской плотности в ед. Хаунсфилда (HU) от концентрации кластерных комплексов (справа)

Таблица 1

Фотофизические характеристики кластерных комплексов в сравнении с фотосенсибилизатором TPPS

Соединение	Раств-ль	τ_{T0} , мкс	Φ_{Δ}	k_{O_2} , $M^{-1}c^{-1}$	$F_T^{O_2}$	F_T^{air}	Φ_{Δ}	τ_{Δ} , мкс
$[\{Re_6S_8\}(CN)_6]^{4+}$	H ₂ O	1,7	0,009	$(4,9 \pm 0,6) \times 10^8$	0,56	0,35	–	–
$[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]^{4+}$	H ₂ O	2,1	0,015	$(7,5 \pm 0,3) \times 10^8$	0,68	0,25	–	–
$[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]^{4+}$	H ₂ O	0,41	0,004	$(2,3 \pm 0,1) \times 10^9$	0,61	0,19	–	–
$[\{Mo_6S_8\}(CN)_6]^{4+}$	D ₂ O	15	0,07	$(3,7 \pm 0,1) \times 10^8$	0,89	0,64	0,57	45
$[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]^{4+}$	D ₂ O	27	0,19	$(7,2 \pm 0,1) \times 10^8$	0,97	0,85	0,59	31
$[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]^{4+}$	D ₂ O	0,61	0,01	$(2,3 \pm 0,1) \times 10^9$	0,69	0,26	0,22	18
TPPS	D ₂ O	330	–	$(1,8 \pm 0,1) \times 10^9$	1,00	1,00	0,62	51

τ_{T0} – время жизни триплетного возбужденного состояния; k_{O_2} – константа скорости взаимодействия возбужденного триплетного состояния с молекулой кислорода; $F_T^{O_2}(X) = 1 - \tau_T/\tau_{T0}$ – доля возбужденных триплетных состояний, затухающих молекулярным кислородом в растворе насыщенном кислородом ($X = O_2$) и воздухом ($X = air$); Φ_{Δ} – квантовый выход синглетного кислорода; τ_{Δ} – время жизни синглетного кислорода; TPPS – 5,10,15,20-тетраakis(4-сульфонатофенил)порфирин

Помимо возбуждения ультрафиолетовым/видимым светом, шестиядерные кластерные комплексы молибдена и вольфрама могут возбуждаться под действием электронных пучков или рентгеновских лучей. Однако, в литературе отсутствуют какие-либо данные, касающиеся рентген-индуцированной люминесценции октаэдрических кластерных комплексов рения. Чтобы заполнить этот пробел, нами впервые были исследованы рентгенолюминесцентные свойства гексацианидных комплексов рения $K_4[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]$ ($Q = S, Se, Te$) (рис. 2, табл. 2). Полученные спектры, нормированные на число молей вещества, идентичны соответствующим спектрам фотолюминесценции, что говорит о возникновении идентичных возбужденных состояний в обоих случаях.

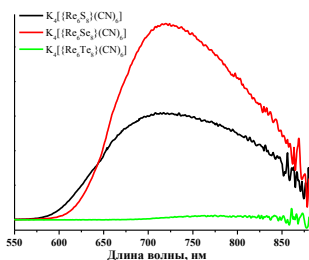


Рис. 2. Корректированные спектры рентгенолюминесценции порошков $K_4\{Re_6Q_8\}(CN)_6$ (Q = S, Se, Te)

Таблица 2
Параметры рентгенолюминесценции
кластерных комплексов $K_4\{Re_6Q_8\}(CN)_6$

Соединение	$\lambda_{эм}$, нм	χ_λ	$\Phi_{эм}$
$K_4\{Re_6S_8\}(CN)_6$	720	761	0,009
$K_4\{Re_6Se_8\}(CN)_6$	720	1807	0,015
$K_4\{Re_6Te_8\}(CN)_6$	770	125	0,004

Такое поведение кластерных комплексов позволяет предполагать, что данные соединения могут выступать как в качестве агентов для рентген-индуцированной люминесцентной визуализации, так и как перспективные рентген-индуцируемые фотосенсибилизаторы в процессах генерации синглетного кислорода. Такие свойства кластерных комплексов позволяют говорить о перспективности их исследования в концепции глубоинной фотодинамической терапии.

Таким образом, гексацианидные кластерные комплексы рения обладают весьма интересными свойствами с точки зрения практических биомедицинских приложений. Так, комплексы $\{Re_6Q_8\}(CN)_6^{4+}$, где Q = S или Se, интересны прежде всего с точки зрения их фотосенсибилизационных свойств, в то время как кластерный комплекс, где Q = Te – с точки зрения его высокой рентгеноконтрастности. Поскольку, токсичность соединений играет решающую роль для их возможного применения в биологических и медицинских приложениях, одной из первых задач стало изучение их токсических показателей как на культурах клеток, так и на животных.

Таблица 3
Цитотоксичность кластерных комплексов
 $Na_4\{Re_6Q_8\}(CN)_6$ (Q = S, Se, Te) на различных
клеточных культурах

$Na_4\{Re_6Q_8\}(CN)_6$	IC ₅₀ , мкМ		
	Hep-2	HeLa	MRC-5
Q = S	417±4	401±7	471±13
Q = Se	478±8	410±5	551±21
Q = Te	721±36	–	815±41

шейки матки человека (HeLa) и нормальной клеточной линии фибробластов легких эмбриона человека (MRC-5). В качестве основного метода оценки цитотоксичности использовался МТТ-тест (*колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток*). Так, цитотоксичность сильно зависит от атомов халькогена в кластерных соединениях и уменьшается в ряду S > Se >> Te (табл. 3).

Кроме изучения токсических показателей на клеточных культурах, не менее важным исследованием является детальное изучение влияния кластерных комплексов на организм животных. В результате внутривенного введения комплекса $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ в дозе 500 мг(Re)/кг в течение суток погибла одна мышь, остальные жили на протяжении всего эксперимента без каких-либо признаков интоксикации. Внутривенная инъекция комплекса $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{CN})_6]$ в дозе 500 мг(Re)/кг привела к гибели двух мышей. В то же время, введение $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]$ в дозе 500 мг(Re)/кг вызвало мгновенную смерть животного, в связи с чем доза была уменьшена в 2 раза. После снижения дозы $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]$ до 250 мг(Re)/кг три мыши жили на протяжении всего эксперимента, одна погибла в течение суток после инъекции. Результаты данного исследования показали, что характер внутреннего лиганда имеет значительное влияние на острую токсичность октаэдрических кластерных комплексов рения. Таким образом, кластерный комплекс на основе $\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}^{2+}$ наиболее безопасен для дальнейшего биомедицинского применения.

Таким образом, с одной стороны наиболее рентгеноконтрастным кластерным комплексом является соединение, содержащее кластерное ядро $\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}^{2+}$, а с другой именно $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ имеет наименьшую токсичность как для клеточных культур, так и для мышей. Именно по этой причине следующим этапом работы стало более детальное изучение такого кластерного комплекса с точки зрения его возможного применения в качестве рентгеноконтрастных агентов.

Определение полулетальной дозы **LD₅₀** (*средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы*) для кластерного комплекса $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ является первым шагом к пониманию токсического воздействия кластерного комплекса на организм животных, что позволит заложить основу для последующих исследований субхронической и хронической токсичности таких соединений. Для определения значения LD₅₀ было использовано 70 мышей, разделенных на 7 групп по 10 особей (5 мужского и 5 женского пола) и введены растворы кластерного комплекса в дозах 50, 150, 300, 500, 650 и 750 мг(Re)/кг. Средняя летальная доза составила 507 ± 39 мг(Re)/кг, что соответствует 1082 ± 83 мг($\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$)/кг. Согласно проекту классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 исследуемое соединение можно отнести к четвертому, самому безопасному классу соединений.

Принимая во внимание низкую *in vitro* и *in vivo* токсичность и, несмотря на клеточное проникновение $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$, мы провели ангиографический эксперимент на крысе с использованием кластерного соединения в качестве сосудистого контрастного вещества. Поскольку комплекс, содержащий $\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}$ -кластерное ядро, имеет высокую рентгеноконтрастность, нам удалось получить изображения кровеносных сосудов с небольшим диаметром достаточно высокого качества и четкости (рис. 3).

С

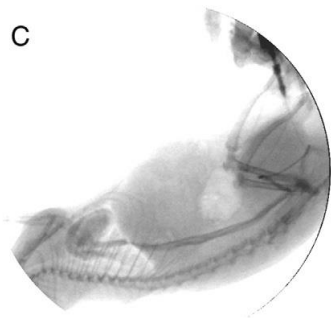


Рис. 3. Ангиограмма живой лабораторной крысы с использованием раствора $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ в качестве рентгеноконтрастного препарата

Кроме высоких рентгеноконтрастных свойств, кластерные комплексы также обладают заметными фотосенсибилизационными свойствами процесса генерации синглетного кислорода. По этой причине изучение фотоиндуцированной цитотоксичности кластерных комплексов $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]$ ($\text{Q} = \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$) также представляется весьма интересной задачей.

Таким образом, была оценена фотоиндуцированная цитотоксичность кластерных комплексов *in vitro* по отношению к клеткам Нер-2. Для этого клеточную культуру обрабатывали кластерными комплексами $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]$ в диапазоне концентраций от 12,5 до 100 мкМ: концентрации с незначительной темновой цитотоксичностью. Затем обработанные и необработанные контрольные клетки облучали галогенной лампой мощностью 500 Вт с использованием светового фильтра ($\lambda \geq 400$ нм) (рис. 4). Согласно нашим данным, $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]$ и $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{CN})_6]$ являются умеренно фототоксичными по отношению к клеткам Нер-2, тогда как $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ не проявлял никакой фототоксичности (рис. 4).

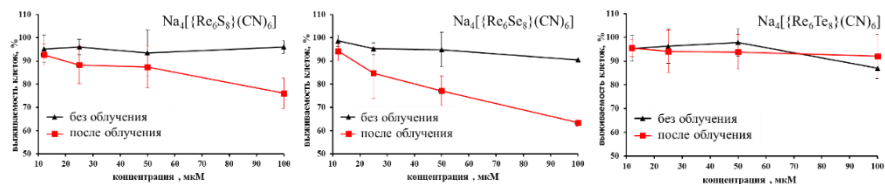


Рис. 4. Фотоиндуцированная цитотоксичность $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]$ на клетках Нер-2

Октаэдрические кластерные комплексы рения с фосфиновыми лигандами. Поскольку Re–P связь весьма прочная, то получение кластерных комплексов с фосфинами, содержащими гидрофильные группы, может привести к получению водорастворимых устойчивых комплексов, пригодных для дальнейшего изучения в различных биомедицинских приложениях. В качестве органических фосфинов, содержащих гидрофильные группы, были использованы *tris*(2-цианоэтил)фосфин, *tris*(2-карбоксиэтил)фосфин и (2-карбоксиэтил)дифенилфосфин. В то время как *tris*(2-карбоксиэтил)фосфин уже содержит 3 гидрофильные карбоксильные группы, *tris*(2-цианоэтил)фосфин таковыми не обладает, однако в условиях гидротермального синтеза нитрильные группы могут быть гидролизваны с образованием гидрофильных амидных или карбоксильных групп. С другой стороны, наличие двух фенильных групп

(2-карбоксиэтил)дифенилфосфина должно привести к увеличению липофильности кластерного комплекса, что может способствовать его проникновению внутрь клетки.

Кластерный комплекс $\text{Na}_2\text{H}_8[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2)_6]$ (рис. 5) был получен взаимодействием $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{OH})_6]$ и $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3$ в гидротермальных условиях при температуре 130°C в течение 48 ч. Полученное соединение содержит октаэдрическое кластерное ядро $\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}^{2+}$ к которому координированы 6 терминальных лигандов $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2$ через атомы фосфора. Таким образом, в результате гидротермального синтеза помимо замещения шести терминальных OH-групп на фосфины, также произошёл частичный гидролиз нитрильных групп с образованием амидной и карбоксильных групп.

Кластерные комплексы $\text{Na}_2\text{H}_{14}[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_3)_6]$ ($\text{Q} = \text{S}, \text{Se}$) были получены аналогично предыдущему комплексу из $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{OH})_6]$ и $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_3 \cdot \text{HCl}$.

В свою очередь, взаимодействием $\text{Cs}_n[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}\text{Br}_6]$ ($\text{Q} = \text{S}, n = 4; \text{Q} = \text{Se}, n = 3$) с расплавом (2-карбоксиэтил)дифенилфосфина при температуре 200°C в течение 2 дней были получены соединения состава $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_6]\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, т.е. произошло замещение шести терминальных атомов брома на молекулы органического фосфина с образованием катионных кластерных комплексов $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_6]^{2+}$ с двумя Br^- в качестве противоионов и одной сольватной молекулой воды (рис. 5).

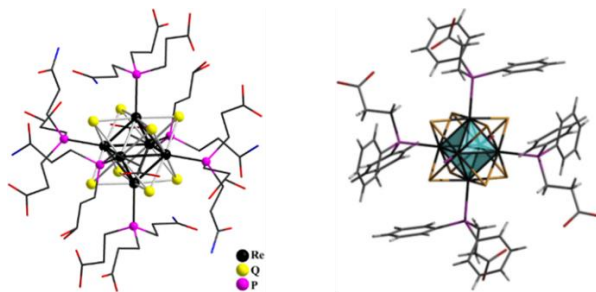


Рис. 5. Структура кластерного комплекса $[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2)_6]^{10-}$ (слева) и $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_6]^{2+}$ (справа)

Поскольку все синтезированные комплексы хорошо растворимы в воде (в случае $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_6]\text{Br}_2$ растворение проводили с добавлением щелочи при $\text{pH} \sim 13$ и последующим выделением в виде $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_6]$, который в дальнейшем использовался для приготовления водных растворов) были изучены их цитотоксичность и внутриклеточное поглощение (табл. 4). Отсутствие внутриклеточного проникновения на линиях Нер-2 и HeLa для кластерных комплексов, содержащих высокогидрофильные фосфиновые лиганды, а также их весьма невысокая цитотоксичность, в сравнении с гексацианидными аналогами, является весьма хорошим

знаком для исследования данных комплексов *in vivo*. Такое, весьма инертное, поведение комплексов с гидрофильными фосфиновыми лигандами на клеточных культурах, позволяет предположить более низкую токсичность по отношению к лабораторным животным, т.е. можно ожидать бóльшие значения полулетальной дозы LD₅₀. Результаты исследования приведены на рис. 6.

Таблица 4

Цитотоксичность кластерных комплексов, исследованных в диссертационной работе

Кластерный комплекс	IC ₅₀ , мкМ		Внутриклеточное поглощение
	Нер-2	HeLa	
$[\{Re_6S_8\}(PPh_2CH_2CH_2COOH)_6]^{4-}$	1150	-	Да
$[\{Re_6Se_8\}(PPh_2CH_2CH_2COOH)_6]^{4-}$	728	-	Да
$[\{Re_6S_8\}(P(CH_2CH_2COO)_3)_6H_{14}]^{2-}$	1800	1420	Нет
$[\{Re_6Se_8\}(P(CH_2CH_2COO)_3)_6H_{14}]^{2-}$	1070	820	Нет
$[\{Re_6Se_8\}(P(CH_2CH_2CONH_2)(CH_2CH_2COO)_2)_6H_8]^{2-}$	5600	1660	Нет
$[\{Re_6S_8\}(BTA)_6]^{4-}$	124	-	Да
$[\{Re_6Se_8\}(BTA)_6]^{4-}$	123	-	Да
$[\{Re_6S_8\}(CN)_6]^{4-}$	417	401	Да
$[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]^{4-}$	478	410	Да
$[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]^{4-}$	721	-	Да

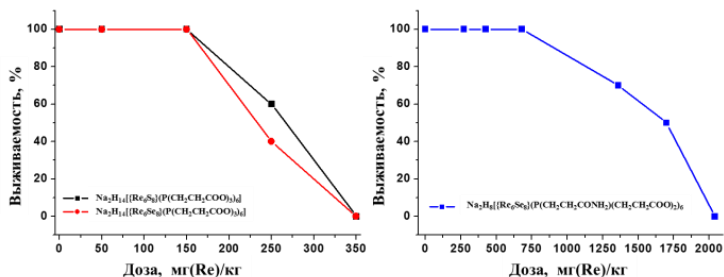


Рис. 6. Процент выживших мышей после введения раствора кластерных комплексов $Na_2H_{14}[\{Re_6Q_8\}(P(CH_2CH_2COO)_3)_6]$ ($Q = S, Se$) (слева) и $Na_2H_8[\{Re_6Se_8\}(P(CH_2CH_2CONH_2)(CH_2CH_2COO)_2)_6]$ (справа) в различных дозах ($n = 10$)

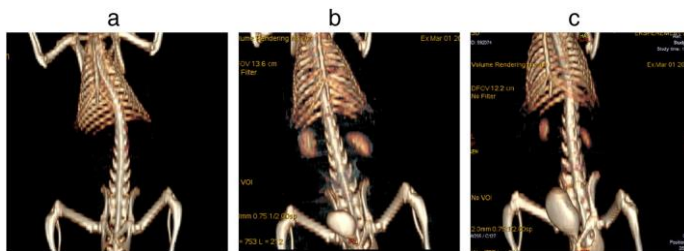


Рис. 7. Компьютерная томограмма крысы линии Вистар (а) до введения (б) через 3 минуты и (с) через 15 минут после введения раствора $Na_2H_8[\{Re_6Se_8\}(P(CH_2CH_2CONH_2)(CH_2CH_2COO)_2)_6]$

Поскольку наименее токсичным кластерным комплексом рения, известным на настоящий момент, оказался $\text{Na}_2\text{H}_8[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2)_6]$, нами была проведена компьютерная томография лабораторной крысы с использованием раствора кластерного комплекса в качестве контрастного агента. Изображения, полученные при помощи компьютерного томографа, до инъекции и через 3 и 15 минут после инъекции раствора показаны на рис. 7. Как можно видеть, кластерный комплекс весьма быстро выводится через почки. Для кластерного комплекса $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ также наблюдается выведение через почки, но в отличие от фосфинового комплекса, соединение накапливается в печени.

Кроме комплексов с фосфиновыми лигандами, были синтезированы водорастворимые кластерные комплексы с азотистым гетероциклом, 1,2,3-бензотриазолом (**1Н-ВТА**). Так, взаимодействие гексагидрокси комплексов $\text{K}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{OH})_6] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ с расплавленным 1Н-ВТА приводит к замещению всех ОН-лигандов на молекулы азотистого гетероцикла. Полученные кластерные комплексы $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{ВТА})_6]^{4-}$ (рис. 8) кристаллизуются в виде солей $\text{K}_4[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{ВТА})_6]$ и $\text{K}_{2.75}\text{H}_{1.25}[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{ВТА})_6]$. Мы оценили их потенциальную токсичность на клеточной линии Нер-2. Влияние кластеров на пролиферацию и жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста.

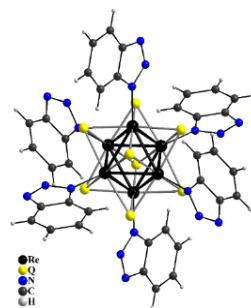


Рис. 8. Структура $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{ВТА})_6]^{4-}$ (Q = S, Se)

Ни один из исследуемых кластеров не оказывал значительного токсического воздействия на пролиферацию или жизнеспособность клеток Нер-2 в концентрации до 50 мкМ. Значения IC_{50} кластеров оказались близкими друг к другу: $123,7 \pm 0,8$ (Q = S) и $122,6 \pm 2,1$ (Q = Se) мкМ. При этом токсичность кластерных комплексов с 1,2,3-бензотриазолом в качестве терминальных лигандов оказалась одной из наибольших среди исследованных октаэдрических кластерных комплексов рения (табл. 4).

Влияние водорастворимых полимеров на поведение кластерных комплексов рения в биологических системах. Модификация внешнего лигандного окружения кластерных комплексов рения может кардинально изменить свойства комплексов и их влияние на биологические объекты. Однако, кроме таких радикальных методов, связанных с химическим изменением молекулярной структуры соединений, существует еще один метод влияния на биологические свойства различных веществ. Данный подход заключается в добавлении к раствору кластерного комплекса, подходящего органического водорастворимого полимера, способного на супрамолекулярном уровне связаться с кластерным комплексом.

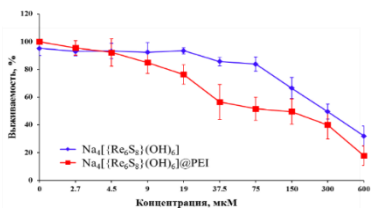


Рис. 9. Жизнеспособность клеток линии Hep-2, инкубированных с чистым $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ и $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6\text{@PEI}$

Одним из наиболее репрезентативных примеров такого влияния водорастворимого полимера на биологические свойства кластерных комплексов является система $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ – полиэтиленглимин (PEI). Мы оценили потенциальную токсичность свободного кластерного комплекса $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ без и в присутствии полиэтиленглимина ($\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6\text{@PEI}$) для клеток Hep-2. Было показано, что добавление полиэтиленглимина приводит к увеличению цитотоксичности по сравнению с нативным раствором кластерного комплекса $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ (рис. 9).

Было установлено, что IC_{50} составляют 366 ± 13 и 113 ± 10 мкМ для $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ и $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6\text{@PEI}$, соответственно. Для того чтобы понять причину такого резкого увеличения цитотоксичности кластерного комплекса при добавлении PEI, было проведено исследование внутриклеточного проникновения исследуемых веществ. В результате было выяснено, что исходный кластерный комплекс не проникает внутрь клетки, в то время как, $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6\text{@PEI}$ успешно проходит сквозь клеточную мембрану и локализуется в цитоплазме. Такое различие в клеточном поглощении может объяснить вышеупомянутое различие в цитотоксичности комплекса в отсутствии или присутствии полиэтиленглимина в системе. $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6$ имеет более низкую цитотоксичность, чем $\text{Na}_4\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{OH})_6\text{@PEI}$, вероятно, из-за его неспособности проникнуть сквозь клеточную мембрану.

Взаимодействие кластерных комплексов молибдена с водой. Поскольку октаэдрические галогенидные кластерные комплексы молибдена обладают лучшими фотофизическими характеристиками, чем октаэдрические халькогенидные комплексы рения их изучение с точки зрения биомедицинских применений представляется весьма важной и интересной задачей. Однако, октаэдрические кластерные комплексы молибдена претерпевают полный или частичный гидролиз в присутствии воды, часто приводящий к образованию нерастворимых осадков. В качестве примера рассмотрим взаимодействие гексаазидного кластерного комплекса $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_6]$ с водой. Кластерный комплекс $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_6]$ был синтезирован путем замещения лабильных NO_3^- лигандов в $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ на N_3^- при слабом нагревании в ацетоне (55°C). Порошок тёмно-красного гексаазидного кластерного комплекса получали упариванием растворителя при пониженном давлении, в то время как кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, получали путем медленной диффузии диэтилового эфира в раствор ацетона

в течение нескольких дней. Наряду с кристаллами соединения $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_6]$ (рис. 10), также были обнаружены несколько кристаллов побочного продукта - уникального димерного соединения $(\text{Bu}_4\text{N})_4[\{\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_5\}_2\text{O}^{a-a}]$ (рис. 10). Методом электро-спрей масс-спектрометрии было подтверждено, что $(\text{Bu}_4\text{N})_4[\{\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_5\}_2\text{O}^{a-a}]$ образуется именно из-за гидролиза $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_6]$.

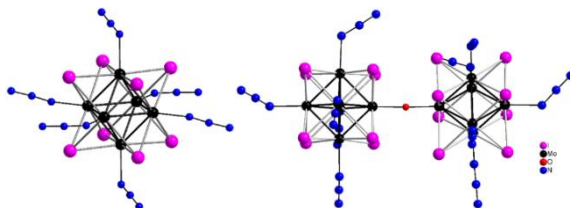


Рис. 10. Структура кластерного комплекса $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_6]^{2-}$ (слева) и $[\{\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{N}_3)_5\}_2\text{O}^{a-a}]^{4-}$ (справа)

Таким образом, присутствие даже следовых количеств воды может привести к частичному гидролизу кластерных комплексов молибдена. Это заключение подталкивает нас к поиску новых путей стабилизации кластерных комплексов молибдена, таких как использование нерастворимых частиц кластерных комплексов (например, в виде координационных полимеров) или включение кластерных комплексов в различные полимерные материалы (матрицы), что в итоге может привести к получению стабильных коллоидных дисперсий.

Координационные полимеры на основе октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения

Поскольку октаэдрические кластерные комплексы молибдена весьма неустойчивы в присутствии воды и их растворы достаточно быстро образуют осадки аквагидроко комплексов переменного состава, нами были осуществлены попытки получения нерастворимых координационных полимеров (КП) на основе кластерных комплексов молибдена, а также рения.

Взаимодействие кластерного комплекса $(\text{H}_3\text{O})_2[\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]$ с CaCl_2 и OPPh_3 в водно-ацетонитрильном растворе при комнатной температуре приводит к образованию ионного соединения $[\text{cis-Ca}(\text{OPPh}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2][\{\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6\} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]$, с хорошим выходом. При проведении аналогичной реакции при температуре выше 50°C , образуются кластерный комплекс – координационный полимер, $[\{\text{trans-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6\}]_\infty$. Интересно отметить, что при нагревании кристаллического $[\text{cis-Ca}(\text{OPPh}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2][\{\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6\} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]$ до температуры 110°C происходит потеря 2 сольватных молекул ацетонитрила и молекул воды, координированных к катионам кальция, с образованием кристаллического КП $[\{\text{trans-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6\}]_\infty$. Оба соединения были охарактеризованы с использованием рентгеноструктурного анализа на монокристаллах. Стоит отметить, что при синтезе кластерного координационного полимера $[\{\text{trans-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6\}]_\infty$, в гидротермальных условиях

в избытке OPPh_3 , дополнительно к основной целевой фазе, происходит образование побочного продукта состава $[\text{Ca}(\text{OPPh}_3)_5][\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]\cdot\text{OPPh}_3$ с низким выходом $\sim 5\%$ (рис. 11).

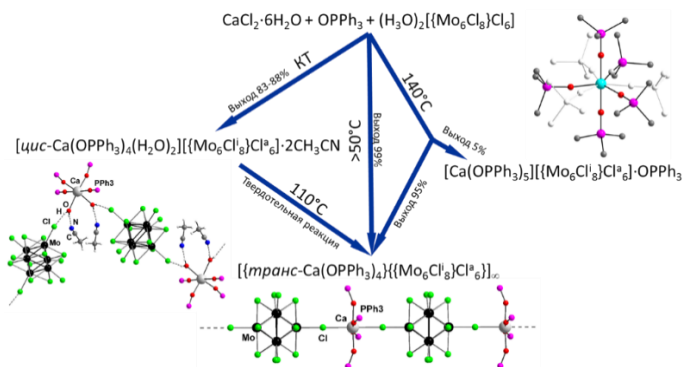


Рис. 11. Схематичное представление химических превращений в системе Ca^{2+} , $[\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]^{2-}$ и трифенилфосфиноксид

Поскольку одной из целей получения нерастворимого координационного полимера на основе кластерного комплекса молибдена является его дальнейшая апробация в биологических системах, следующим, закономерным, шагом исследования $[\{\text{транс-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]_\infty$ являлось получение наночастиц на основе данного КП и изучение их стабильности. Тем более, высокая стабильность крупнокристаллического координационного полимера в воде является предпосылкой к получению стабильных дисперсий наноразмерного $[\{\text{транс-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]_\infty$.

Так, в результате ультразвуковой (УЗ) обработки кристаллов $[\{\text{транс-Ca}(\text{OPPh}_3)_4\}\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]_\infty$, полученных нагревом кристаллов $[\text{цис-Ca}(\text{OPPh}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2][\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ до температуры 110°C , была успешно получена дисперсия КП в изопропанол стабильная в течение, как минимум, 30 минут. Обработка комплекса УЗ в воде и ацетонитриле к образованию дисперсий не привела. Однако, по данным рентгенофазового анализа (РФА) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), дальнейший перевод данного нанокристаллического продукта в водную среду приводит к исчезновению кристаллическости продукта, что связано с разрушением КП.

Материалы, содержащие октаэдрические кластерные комплексы молибдена

Как упоминалось ранее, большинство известных кластерных комплексов молибдена не растворимы в воде или быстро гидролизуются, полностью либо частично, с образованием нерастворимых осадков. Попытки получить стабильные наночастицы координационного полимера, содержащего кластерный ком-

плекс, также не увенчались успехом. Тем не менее, существует еще один альтернативный вариант, стабилизации кластерных комплексов, а именно – включение комплексов молибдена в инертную биосовместимую матрицу.

Таким образом, перед нами стояло 2 задачи: а) поиск кластерных комплексов, способных эффективно связываться с используемой биосовместимой матрицей и, в тоже время, обладающих высокими фотофизическими характеристиками, необходимыми для их рассмотрения с точки зрения люминесцентной биовизуализации и фотодинамической терапии; б) разработка методов включения кластерных комплексов в биосовместимые полимерные матрицы различной природы (органические, металл-органические и неорганические).

Новые октаэдрические галогенидные кластерные комплексы молибдена. Одним из классических методов замещения внешних лигандов в кластерных комплексах является взаимодействие $[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}\text{X}_6]^{2-}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ или I) с солями серебра. Данный подход основан на том, что внешние галогенидные лиганды, будучи достаточно крепко связаны с кластерным ядром, все же способны взаимодействовать с ионами серебра, образуя нерастворимые соли состава AgX . При этом кластерное ядро остается неизменным, а кислотный остаток, входящий в состав исходной серебряной соли, координируется на «освободившееся» место. В данной работе для получения новых кластерных комплексов молибдена, приведенных ниже, был использован именно этот метод.

Так с использованием серебряных солей в представленной работе было получено 2 известных комплекса $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) и 10 новых кластерных комплексов: $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]$, $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{OTs})_6]$ и $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{PhSO}_3)_6]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; OTs – остаток *n*-толуилсульфоновой кислоты; PhSO_3 – остаток бензосульфоновой кислоты), $(\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_3)_3\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OTs})_6]$, $((\text{C}_{18}\text{H}_{37})_2(\text{CH}_3)_2\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OTs})_6]$ и $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COO})_6]$. Кроме того, при взаимодействии комплекса $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ с соляной кислотой получен ранее известный комплекс $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]$, при окислении которого также впервые выделен в твердом виде окисленный комплекс $(\text{Bu}_4\text{N})[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]$. Структуры некоторых кластерных анионов представлены на рис. 12.

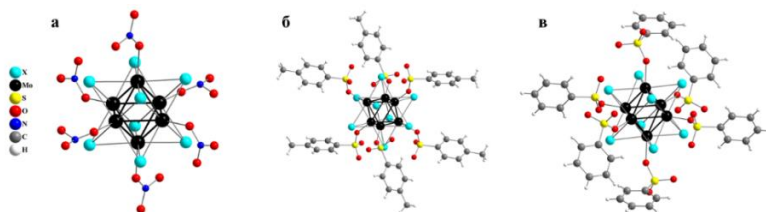


Рис. 12. Структуры кластерных анионов: $[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ (а), $[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{OTs})_6]^{2-}$ (б), $[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{PhSO}_3)_6]^{2-}$ (в)

Все полученные соединения были детально охарактеризованы набором современных физико-химических методов анализа, а также изучены с точки зрения их фото- и рентгенолюминесцентных свойств. Так, например, квантовый выход люминесценции для раствора кластерного комплекса $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OTs})_6]$ в ацетонитриле достигает 0,65, а для раствора $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COO})_6]$ в хлористом метиле вплоть до 0,88, что является одними из рекордных значений среди известных октаэдрических металлокластерных комплексов.

Несмотря на весьма неплохие фотофизические показатели новых синтезированных кластерных комплексов, все полученные соединения весьма неустойчивы в водных растворах. Именно по этой причине, с целью стабилизации высоколюминесцентных кластерных комплексов молибдена необходимо разработать методы их включения в различные органические, металл-органические и неорганические полимеры.

Включение кластерных комплексов молибдена в органические полимеры. В данной главе рассмотрены методы включения или иммобилизации кластерных комплексов молибдена в органические матрицы, такие как полистиролсульфонат натрия (PSS), модифицированные полистиролы (PS-SH, PS-COOH, PS-Py), полиметилметакрилат (PMMA) и фторопласт Ф-32Л.

Материалы на основе полистиролсульфоната натрия (PSS). $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^n@\text{PSS}$ (где $n = 1, 5, 10$ или 100 – масса исходного кластерного комплекса в миллиграммах на 100 мг исходного полимера) был получен путём пропитки полимера растворами кластерных комплексов $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в ацетоне. После проведения реакции были получены растворимые в воде осадки жёлтого цвета (рис. 13).

Для полученных материалов были изучены люминесцентные свойства (рис. 13). Отметим, что $\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}^{100}@\text{PSS}$ и $\{\text{Mo}_6\text{Br}_8\}^{100}@\text{PSS}$ обладают гораздо более низкими значениями $\tau_{\text{эм}}$ и $\Phi_{\text{эм}}$ по сравнению с $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{100}@\text{PSS}$. Также стоит отметить, что времена жизни и квантовые выходы $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^{100}@\text{PSS}$ значительно меньше, чем для известного кластерного комплекса молибдена с терминальными сульфонатными лигандами.

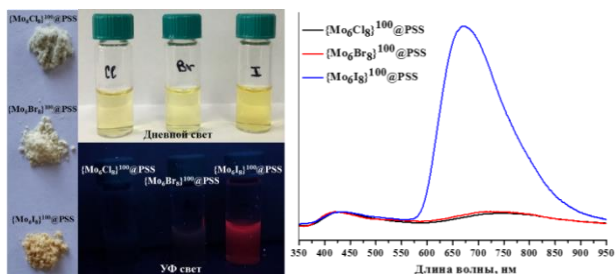


Рис. 13. Спектры люминесценции порошковых образцов $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^{100}@\text{PSS}$

Влияние чистого PSS и материалов $\{Mo_6X_8\}^{100}@PSS$ на жизнеспособность клеток линии Hep-2 и HeLa было оценено с помощью МТТ-теста в диапазоне концентраций 3,2-3300 мкг/мл. Как и ожидалось, PSS проявляет очень низкую токсичность во всём диапазоне исследуемых концентраций. $\{Mo_6Cl_8\}^{100}@PSS$ также проявляет относительно низкую токсичность, поэтому значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) не было достигнуто в исследованном диапазоне концентраций в случае обеих клеточных линий. Напротив, материалы, содержащие более «тяжёлые» кластерные комплексы, являются более токсичными для клеток линии HeLa и значения IC_{50} составили 1300 ± 300 мкг/мл ($X = Br$) и 370 ± 80 мкг/мл ($X = I$).

Материалы на основе полистирола и кластерных комплексов. На основе матрицы полистирола двумя методами получены полимерные частицы, содержащие такие функциональные группы как, -SH, -COOH и -Py, способные координироваться к кластерному комплексу.

В первом случае сначала были получены частицы PS-SH, которые далее были пропитаны растворами кластерных комплексов $(Bu_4N)_2[\{Mo_6X_8\}(NO_3)_6]$ ($X = Cl, Br$ или I). Материалы представляют собой сферические частицы с диаметром около 880 нм, что было подтверждено методами фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии.

Во втором случае мы использовали метод дисперсионной радикальной сополимеризации стирола с функциональными мономерами – метакриловая кислота (-COOH) и 4-винилпиридин (-Py), в присутствии кластерных комплексов $(Bu_4N)_2[\{Mo_6X_8\}(NO_3)_6]$. В итоге были получены микрочастицы модифицированного полистирола, допированные кластерными комплексами $\{Mo_6X_8\}^1@PS-COOH$ и $\{Mo_6X_8\}^1@PS-Py$.

Все полученные образцы исследованы на наличие люминесцентных свойств. $\{Mo_6I_8\}@PS-SH$ и $\{Mo_6I_8\}^1@PS-COOH$ показывают относительно высокие значения интенсивности люминесценции, квантовый выход составляет 0,04 и 0,005, соответственно. Остальные представители ряда проявляют едва заметные фотолюминесцентные характеристики, что, по-видимому, связано со слабовыраженными люминесцентными свойствами исходных кластерных комплексов. Кроме того, $\{Mo_6X_8\}^1@PS-Py$ также не проявляют детектируемых фотофизических показателей. Это обусловлено образованием ковалентной связи между кластерным комплексом и азотом пиридинового лиганда, что и вызывает снижение люминесцентных свойств. Более того, стоит отметить, что матрица полистирола, за счет наличия сопряженной π -системы, снижает люминесцентные характеристики комплексов. Снижение, по-видимому, происходит за счет переноса энергии с возбужденного кластерного комплекса на π -систему полистирольной матрицы.

Мы исследовали токсичность всех образцов $\{Mo_6X_8\}@PS-SH$, $\{Mo_6I_8\}@COOH$ и PS-COOH при помощи МТТ-теста. На рис. 14 представлены данные для наиболее люминесцентных материалов и для их аналогов без добавления кластерного комплекса.

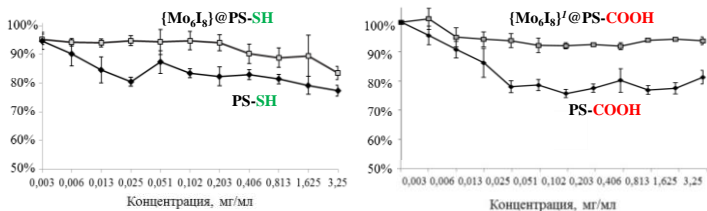


Рис. 14. Влияние $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@PS-SH$ и $PS-SH$ и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}'@PS-COOH$ и $PS-COOH$ на пролиферацию клеток Нер-2

Материалы на основе кластерных комплексов молибдена и полиметилметакрилата. Для получения наиболее фотолюминесцентного органического полимера, содержащего кластерный комплекс, было принято решение использовать органический полимер, не содержащий ароматических фрагментов, такой как полиметилметакрилат (PMMA). Более того, был использован метод включения кластерного комплекса в PMMA, не затрагивающий внешнее лигандное окружение самого кластера, сополимеризации с катионом. В качестве такого катиона нами был использован [2-(метакрилоилокс)этил]диметилдодециламмоний (dMDAEMA)⁺. Комплекс (dMDAEMA)₂{Mo₆I₈(OTs)₆}, который был использован для сополимеризации с метилметакрилатом, был получен трехстадийным синтезом (рис. 15). Все гибридные полимерные материалы, полученные путем радикальной сополимеризации (dMDAEMA)₂{Mo₆I₈(OTs)₆} с MMA, проявляют долгоживущую люминесценцию, связанную с фосфоресценцией кластерного комплекса молибдена, в интервале от ~580 до ~900 нм с квантовыми выходами до 0,22.

Таким образом, было успешно продемонстрировано, что использование полимерной матрицы, не содержащей ароматические фрагменты, а также метода приготовления полимерных кластер-содержащих материалов, происходящих без замещения терминальных лигандов кластерных комплексов, позволяет получить композиции с наилучшими люминесцентными свойствами.

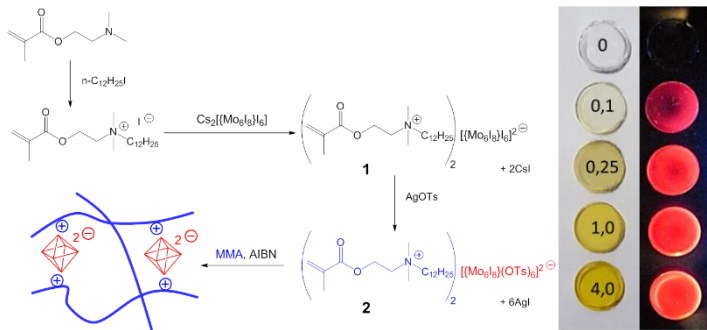


Рис. 15. Схема синтеза $(\text{dMDAEMA})_2[\text{Mo}_6\text{I}_8(\text{OTs})_6]$ и последующей полимеризации с MMA (слева); фотографии таблетированных образцов $[\text{Mo}_6\text{I}_8(\text{OTs})_6]^n@PMMA_{\text{bulk}}$ (справа)

Материалы на основе кластерных комплексов молибдена и фторопласта Ф-32Л. Матрицы модифицированного полистирола (PS-SH, PS-COOH, PS-Py), а также полиметилметакрилата являются кислород-непроницаемым (или, по крайней мере, обладают низкой кислородной проницаемостью), что не позволяет использовать свойства кластерных комплексов в полной мере. Таким образом, нами было решено исследовать матрицу, которая с одной стороны, не содержит ароматических π -систем, а с другой является кислород-проницаемой. Выбор был сделан в пользу аналога тетрафторэтилена (тефлона), а именно, сополимера трифторхлорэтилена и дифторэтилена (коммерческое название Ф-32Л). Коммерчески доступный полимерный материал хорошо растворяется в сложных эфирах, таких как этилацетат и бутилацетат. Однако большинство кластерных комплексов молибдена либо слабо растворимы, либо вообще нерастворимы в сложных эфирах, что исключает возможность получения гомогенных материалов. Исходя из того, что полимер представляет собой длинные цепи, наличие подобных длинных цепей в кластерном комплексе может с одной стороны, помочь увеличить растворимость кластерного комплекса в сложных эфирах, с другой стороны, увеличить смешиваемость раствора кластерного комплекса с самим полимером.

Для получения материалов на основе фторопласта Ф-32Л, мы также использовали “метод функционального катиона”, а именно были синтезированы кластерные комплексы с катионами, содержащими длинные неразветвленные алифатические фрагменты, способные придать кластерным комплексам необходимые свойства. В качестве кластерного люминесцентного аниона был использован $[\{Mo_6I_8\}(OTs)_6]^{2-}$, который обладает выдающимися фотофизическими свойствами. В качестве катионов были выбраны тетрабутиламмоний (Bu_4N^+), в качестве контрольного соединения, и два его аналога – триметиллауриламмоний $C_{12}H_{25}(CH_3)_3N^+ = C_{15}H_{34}N^+$ и диметилдиоктадециламмоний $(C_{18}H_{37})_2(CH_3)_2N^+ = C_{38}H_{80}N^+$. Несмотря на то, что увеличение растворимости кластерных комплексов в сложных эфирах при замене катионов не произошло, наличие длинных алифатических групп позволило увеличить гомогенность дисперсий кластерных комплексов в растворе Ф-32Л в бутилацетате, что позволило нам получить гетерогенные материалы $(C_{15}H_{34}N)_2[\{Mo_6I_8\}(OTs)_6]@Ф-32Л$ и $(C_{38}H_{80}N)_2[\{Mo_6I_8\}(OTs)_6]@Ф-32Л$ с равномерным распределением кластерного комплекса по объему полимера (рис. 16).

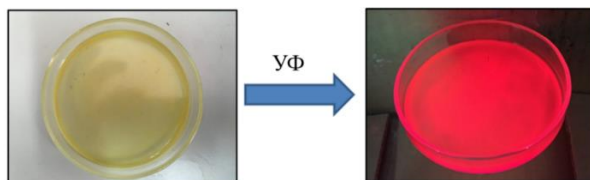


Рис. 16. Внешний вид пленок $(C_{15}H_{34}N)_2[\{Mo_6I_8\}(OTs)_6]@Ф-32Л$ в чашке Петри: дневной (слева) и УФ (справа) свет

Для получения материалов кластерные комплексы измельчали при помощи ультразвукового воздействия в бутилацетате или этилацетате, а затем к полученной суспензии добавили раствор Ф-32Л в бутилацетате и тщательно перемешали. Полученную смесь распределили равномерно по поверхности стекла и давали высохнуть на воздухе. Как и чистые кластерные комплексы, полученные пленки также проявляют ярко-выраженную красную люминесценцию (рис. 16). Поскольку фторопласт Ф-32Л является кислород-проницаемым материалом, а кластерные комплексы молибдена способны фотосенсибилизировать процесс генерации синглетного кислорода, то совокупность этих двух факторов позволяет надеяться, что итоговые материалы будут обладать фотоиндуцированной антибактериальной активностью. Факт антибактериальной активности был подтвержден на одних из наиболее распространенных, в том числе нозокомиальных, инфекциях. Были выбраны следующие грамотрицательные культуры микроорганизмов – *E. Coli* (Кишечная палочка), *PS. Aeruginosa* (Синегнойная палочка) и *S. typhimurium* (Сальмонелла тифимуриум).

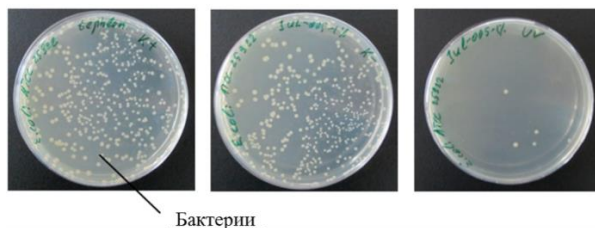


Рис. 17. Фотографии пленок Ф-32Л зараженных кишечной палочкой после облучения (слева) и $(C_{15}H_{34}N)_2[Mo_6I_8](OTs)_6$ @Ф-32Л до (центр) и после (справа) облучения УФ-светом

В качестве тестового материала были использованы пленки $(C_{15}H_{34}N)_2[Mo_6I_8](OTs)_6$ @Ф-32Л, содержащие 6 мас.% кластерного комплекса. В качестве негативного контроля использовались пленки Ф-32Л не содержащие кластерный комплекс в своем составе. Результаты фотоиндуцированной антибактериальной активности представлены на рис. 17. Для подтверждения именно фотоиндуцированной природы антибактериальных свойств, одна серия образцов $(C_{15}H_{34}N)_2[Mo_6I_8](OTs)_6$ @Ф-32Л не подвергалась ультрафиолетовому облучению.

Включение кластерных комплексов молибдена и рения в металл-органический координационный полимер МП-101. Выше был описан пример получения координационного полимера на основе катионов Ca^{2+} , кластерных анионов $[Mo_6Cl_8Cl_6]^{2-}$, и трифенилфосфиноксида, а именно $[trans-Ca(OPPh_3)_4][Mo_6Cl_8Cl_6]_{\infty}$. Такой координационный полимер был весьма стабильным в крупнокристаллическом состоянии, но, к сожалению, перевод данного КП в наноразмерную форму приводил к потере стабильности и разрушению данного КП в присутствии воды. Однако, в современной литературе пред-

ложен еще один вариант использования нерастворимых координационных полимеров, а именно пористых металл-органических координационных полимеров (МОКП) – в качестве матрицы-носителя в концепции доставки лекарств.

В настоящей диссертационной работе кластерные комплексы $K_4[Re_6S_8(HCOO)_6]$ и $(Bu_4N)_2[Mo_6I_8(NO_3)_6]$ были включены в МОКП – мезопористый терефталат хрома (III) MIL-101 двумя разными способами.

Материалы на основе MIL-101. Рассмотрим включение кластерных комплексов в MIL-101 более подробно на примере комплекса $(Bu_4N)_2[Mo_6I_8(NO_3)_6]$. $(Bu_4N)_2[Mo_6I_8(NO_3)_6]$ был включён в наноразмерные MIL-101 и MIL-101-pyz (получен взаимодействием MIL-101 с пиразином (pyz)) посредством пропитки дисперсии МОКП в CH_2Cl_2 . Предполагалось, что в случае MIL-101 ввиду отсутствия каких-либо функциональных групп пропитка будет приводить к образованию соединения включения $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ с типом взаимодействия «гость-хозяин». В случае же MIL-101-pyz возможно замещение высоко лабильных нитратных лигандов и образование ковалентной связи Mo-N.

Предположительно, образование ковалентных связей между матрицей и кластерным комплексом должно увеличить стабильность системы в целом и предотвратить вымывание комплекса из пор. Для того, чтобы подтвердить данную теорию материалы $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ и $[Mo_6I_8]@MIL-101-pyz$ помещали в фосфатный буферный раствор при $pH = 7,4$ и выдерживали в течение 24 часов. После проведения экстракции и последующего центрифугирования было обнаружено, что в случае $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ раствор над осадком (супернатант) был окрашен в желтый цвет. Напротив, в случае соединения $[Mo_6I_8]@MIL-101-pyz$ супернатант был бесцветным, что подтверждает повышение стабильности системы при образовании ковалентных связей Mo-N.

Люминесцентные свойства (рис. 18) были изучены для порошковых образцов исходного MIL-101 и соединений $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ и $[Mo_6I_8]@MIL-101-pyz$. Несмотря на то, что красную люминесценцию образцов можно отчетливо видеть невооруженным глазом, значения квантовых выходов люминесценции образцов на основе MIL-101 находятся вне пределов определения интегрирующей сферы.

Далее было оценено влияние исходных матриц и кластер-содержащих материалов на жизнедеятельность клеток Hep-2 с использованием МТТ-теста. Было показано, что MIL-101 и $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ не оказывают значимого влияния (т.е. жизнедеятельность клеток составляет более 80%) на жизнедеятельность клеток в диапазоне концентраций от 0,5 мкг/мл до 125 мкг/мл. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для MIL-101

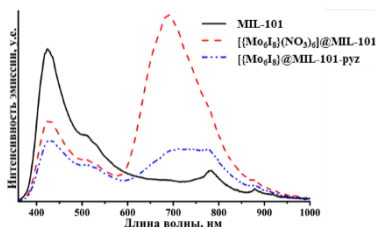


Рис. 18. Спектры люминесценции MIL-101, $[Mo_6I_8(NO_3)_6]@MIL-101$ и $[Mo_6I_8]@MIL-101-pyz$

и $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]@\text{MIL-101}$ составили 744 ± 16 мкг/мл и 535 ± 48 мкг/мл соответственно. В тоже время соединения MIL-101-puz и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{MIL-101-puz}$ оказывают более сильное влияние на метаболическую активность клеток. Например, жизнеспособность клеток после инкубации с MIL-101-puz и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{MIL-101-puz}$ была ниже 80% в том же диапазоне концентраций до 125 мкг/мл. Значения IC_{50} составили 407 ± 26 мкг/мл и 339 ± 16 мкг/мл соответственно.

Для изучения фотоиндуцированной цитотоксичности клетки Hep-2 инкубировали с соединениями $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]@\text{MIL-101}$ и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{MIL-101-puz}$, а затем облучали светом с $\lambda \geq 400$ нм и оценивали количество жизнеспособных, апоптотических и мертвых клеток. Было показано, что после облучения в случае клеток, инкубированных с $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]@\text{MIL-101}$ в концентрации 500 мкг/мл, наблюдается гибель $7\pm 1,3\%$ клеток, тогда как ни в контрольной группе, ни в клетках, инкубированных с $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{MIL-101-puz}$, мертвых клеток не было обнаружено. Таким образом, использование МОКП в качестве матрицы перспективно для создания агентов для фотодинамической терапии, однако необходимо использовать кластерные комплексы с более высокими фотофизическими и фотосенсибилизационными показателями.

Включение кластерных комплексов молибдена в частицы диоксида кремния. Еще одной матрицей, способной выступать в качестве стабильного биосовместимого носителя кластерных комплексов является нано/микроразмерный аморфный диоксид кремния. В настоящей диссертационной работе кластерные комплексы были включены в два вида частиц диоксида кремния: 1) микрочастицы с диаметром ~ 500 нм и 2) наночастицы с диаметром ~ 60 нм.

Микрочастицы диоксида кремния (MPs). Большой ряд микрочастиц диоксида кремния, допированных кластерными комплексами молибдена, $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^n@\text{SiO}_2$ MPs (X – Cl, Br, I; n – загрузка $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]$ в граммах на 1 г получаемого SiO_2) был получен аммиачным гидролизом ТЭОС (т.е. по методу Штобера) в присутствии различных количеств соответствующих комплексов. В процессе получения SiO_2 наряду с гидролизом ТЭОС параллельное протекает процесс гидролиза $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{NO}_3)_6]$. Данный факт позволяет предположить, что аква- и гидроксо-лиганды образующихся комплексов способны образовывать водородные связи с группами -Si-OH. Помимо этого, возможно и образование ковалентных связей посредством замещения внешних лигандов комплексов на депротонированные группы -Si-O⁻, которые образуются за счет ионизации групп -Si-OH в щелочных средах (рис. 19). Принимая во внимание образование как водородных, так и ковалентных связей, состав кластерных комплексов в матрице можно выразить общей формулой $[\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}(\text{H}_2\text{O})_{6-y-z}(\text{OH})_y(\text{OSi})_z]^{4-y-z}$. Более того, при увеличении количества комплекса, z, вероятно, будет стремиться к 0, т.е. преимущественно будет образовываться аквагидроксо комплекс.

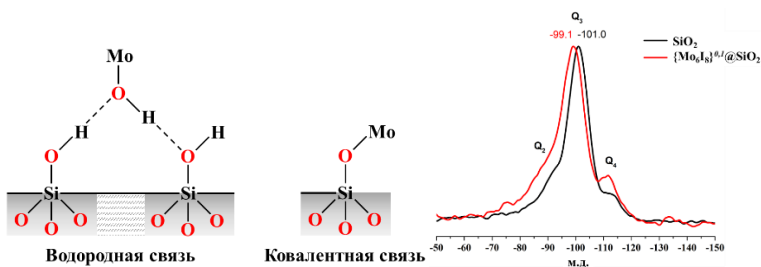


Рис. 19. Возможные типы взаимодействия между матрицей SiO_2 и кластерным комплексом (слева), ^{29}Si CP MAS ЯМР-спектры чистых SiO_2 и $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,1}@\text{SiO}_2$ MPs (справа)

Для более подробного изучения типов взаимодействия между комплексом и SiO_2 , образец $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,1}@\text{SiO}_2$ был изучен с помощью ^{29}Si CP MAS ЯМР спектроскопии (Cross Polarization Magic Angle Spinning NMR) (рис. 19). На полученном спектре наблюдалось два заметных изменения в сравнении со спектром чистых SiO_2 MPs: сдвиг сигнала Q3 (т.е. Si-OH) примерно на 2 м.д. и увеличение соотношения Q4/Q3. Сдвиг сигнала Q3 объясняется изменением окружения кремния, что свидетельствует об образовании водородных связей между Si-OH и Mo-OH или Mo-OH₂. В тоже время увеличение интенсивности сигнала Q4, вероятно, является результатом образования ковалентных связей Si-O-Mo, что согласуется с известными данными. Форма и морфология всех полученных MPs была изучена с помощью ПЭМ (рис. 20). Серия образцов $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n@\text{SiO}_2$ также была изучена методом сканирующая электронная микроскопия. Полученные изображения показали, что как чистые SiO_2 , так и $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^n@\text{SiO}_2$ с содержанием комплекса до $n = 0,1$ имеют практически идеальную сферическую форму и диаметр ~ 500 нм. Увеличение загрузки комплексов выше $n = 0,1$ приводит к искажению сферической формы частиц, а при $n \geq 0,5$ наблюдается образование крупных частиц неправильной формы.

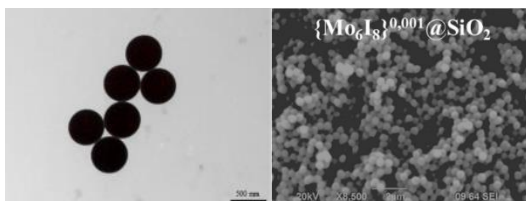


Рис. 20. Изображения $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,001}@\text{SiO}_2$ MPs, полученные с помощью ПЭМ (сверху) и СЭМ (снизу)

Фотофизические характеристики были исследованы для порошковых образцов $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^n@\text{SiO}_2$. Полученные данные показывают, что с увеличением загрузки кластерного комплекса наблюдается планомерное снижение квантового выхода люминесценции. В частности, для $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n@\text{SiO}_2$ наблюдаются самые высокие значения $\Phi_{\text{эм}}$ – вплоть до 0,09 с последующим снижением до 0,01. Предположительно, такое уменьшение значений квантового выхода связано с образованием кристаллитов $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n@\text{SiO}_2$ при $n > 0,002$. Также были исследованы фотосенсибилизационные свойства $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n@\text{SiO}_2$ MPs. Согласно полученным данным, увеличение времени облу-

чения приводило к постепенному увеличению конверсии ловушки на синглетный кислород – 2,3-дифенил-*пара*-диоксена. Максимальная степень конверсии составила ~2%.

Наночастицы диоксида кремния. Для получения $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n @ \text{SiO}_2$ NPs (где $n = 0, 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1$) использовался слегка модифицированный микроэмульсионный метод. Изображения, полученные с помощью ПЭМ показали, что все NPs имеют идеальную сферическую форму со средним диаметром ~60 нм (рис. 21). Для полученных NPs также была оценена эффективность генерации синглетного кислорода. Сравнение полученных значений конверсии в присутствии NPs (~8%) со значениями для MPs (~2%) показало, что эффективность генерации $^1\text{O}_2$ у наночастиц была примерно в четыре раза выше, чем у микрочастиц, что хорошо согласуется с более высокой удельной площадью поверхности наночастиц (для NPs – 280 м²/г, для MPs – 60 м²/г (метод БЭТ)), что значительно влияет на скорость взаимодействия с $^3\text{O}_2$.

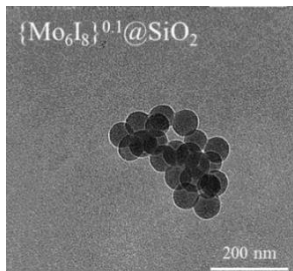


Рис. 21. Изображения ПЭМ для $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0.1} @ \text{SiO}_2$ NPs

Биологические свойства материалов на основе SiO₂. Микрочастицы. Как было показано ранее, $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^n @ \text{SiO}_2$ MPs проявляют выраженную фотолюминесценцию и при этом обладают достаточно низкими фотосенсибилизационными свойствами. Совокупность данных свойств делает эти объекты перспективными в качестве агентов для биовизуализации, а также в качестве люминесцентных меток в системах доставки биомолекул.

По этой причине, для оценки потенциала люминесцентных MPs в этих областях, мы функционализировали поверхность наиболее люминесцентного материала – $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,01} @ \text{SiO}_2$ MPs, эпоксидными группами. Полученные модифицированные $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,01} @ \text{SiO}_2$ MPs затем конъюгировали с зеленым флуоресцентным белком (GFP - Green Fluorescent Protein) (рис. 22). GFP обладает рядом преимуществ для данной работы: (1) его эмиссия не перекрывается с эмиссией комплекса, что позволит легко подтвердить успешность конъюгации и факт проникновения в клетку; (2) в свободной форме GFP не проникает в клетки.

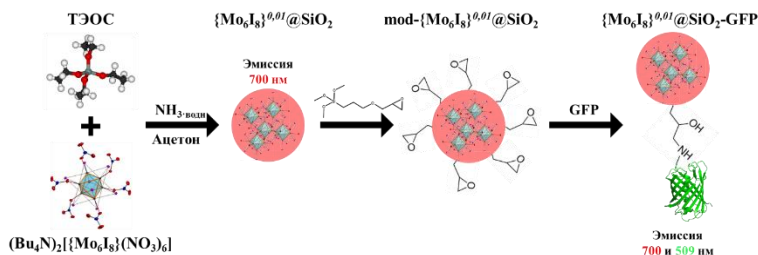


Рис. 22. Схема получения конъюгата $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{0,01} @ \text{SiO}_2\text{-GFP}$

Для исходных частиц и конъюгата с GFP была изучена цитотоксичность. Согласно полученным данным, в диапазоне концентраций от 0,01 до 0,18 мг/мл исходные частицы не оказывают влияния на жизнеспособность клеток. В свою очередь, для $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2-GFP$ наблюдалась значительно более высокая цитотоксичность: значение IC_{50} было примерно в 50 раз ниже, в сравнении с неконъюгированным материалом, что указывает на успешную доставку GFP внутрь клетки. Кроме того, изображения клеток, инкубированных с $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2-GFP$, полученные с помощью флуоресцентного микроскопа (рис. 23) показывают, что зеленая флуоресценция GFP полностью перекрывается с красной флуоресценцией микрочастиц, что означает, что GFP проникает в клетку как часть конъюгата с MPs.

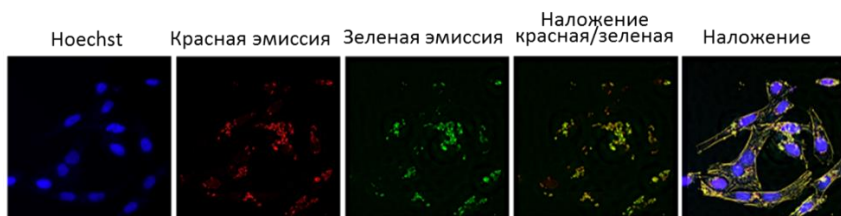


Рис. 23. Изображения клеток линии Нер-2, инкубированных с $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2-GFP$, полученные с помощью флуоресцентной микроскопии

Биологические свойства материалов на основе SiO_2 . Наночастицы.

В отличие от MPs, NPs продемонстрировали достаточно высокую эффективность генерации синглетного кислорода в сочетании с ярко-выраженными люминесцентными свойствами. Кроме того, согласно литературным данным, наночастицы имеют оптимальный размер (50 нм) и форму для биологических исследований. Сочетание приведенных свойств делает наноразмерные кластер-содержащие материалы интересными с точки зрения визуализации живых систем, а также в качестве агентов для ФДТ.

Изучение влияния наночастиц SiO_2 , $\{Mo_6I_8\}^{0,001}@SiO_2$ и $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ в диапазоне концентраций 0,0015-1,5 мг/мл на жизнеспособность клеток Нер-2 показало, что NPs в концентрации от 0,0015 до 0,375 мг/мл не проявляют заметного цитотоксического эффекта. Кроме того, наночастицы проникают внутрь клеток и локализуются в цитоплазме.

Кроме того, была изучена фотоиндуцированная токсичность $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ на клетках линии Нер-2 и сравнена с коммерчески доступным фотосенсибилизатором Радахлорином[®]. Влияние концентрации $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ NPs на жизнеспособность клеток приведено на рис. 24. Нам удалось

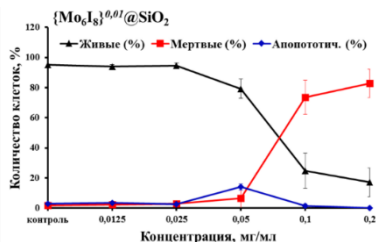


Рис. 24. Жизнеспособность клеток, инкубированных с $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ NPs после облучения светом с длиной волны $\lambda \geq 400$ нм.

определить значения IC_{50} для $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ и Радахлорина, которые составили $0,075 \pm 0,007$ мг/мл и $0,021 \pm 0,002$ мг/мл, соответственно. Таким образом, значения IC_{50} для $\{Mo_6I_8\}^{0,01}@SiO_2$ NPs находятся примерно на одном уровне со значениями Радахлорина, который используется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей.

В **заключении** диссертации излагаются итоги исследования и перспективы разработки темы, связанные с потенциалом применения октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения в таких областях биологии и медицины как клеточная визуализация, люминесцентная и рентгенодиагностика, а также фотодинамическая терапия онкозаболеваний.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Продемонстрирован высокий потенциал октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения в биомедицинских приложениях. Низкая токсичность *in vitro* и *in vivo*, а также наибольшая рентгеновская контрастность кластерных комплексов $Na_4[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]$ и $Na_4[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]$ показывает перспективность исследования таких соединений с точки зрения разработки высококонтрастных препаратов для ангиографии и компьютерной томографии. С другой стороны, заметные фотосенсибилизационные свойства кластерных комплексов $Na_4[\{Re_6S_8\}(CN)_6]$ и $Na_4[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]$ делают такие соединения привлекательными объектами для фотодинамической терапии.
2. Показано, что использование высокогидрофильных фосфинов в качестве терминальных лигандов позволяет значительно снизить острую токсичность кластерных комплексов рения, за счет снижения внутриклеточного проникновения, что обусловлено наличием большого количества отрицательно-заряженных групп в терминальном лиганде. Повышение общей липофильности кластерных комплексов путём замены части гидрофильных карбоксильных групп фосфиновых лигандов на ароматический фрагмент, приводит к появлению способности комплексов проникать сквозь клеточную мембрану, в связи с чем наблюдается закономерный рост токсических показателей таких соединений. В свою очередь, использование условно амфифильных азотистых гетероциклов в качестве терминальных лигандов приводит к образованию высокотоксичных соединений.
3. Обнаружено, что добавление водорастворимых органических полимеров к растворам октаэдрических кластерных комплексов рения может привести к весьма существенным изменениям их биологических свойств. Например, добавление полиэтиленгликоля привело к значительному снижению их цитотоксических показателей. С другой стороны, добавление полиэтиленimina к раствору гексагидрокси кластерного комплекса привело к увеличению цитотоксичности. Такая разница в поведении обуславливается разными механизмами взаимодействия с клеткой растворов кластерных комплексов в присутствии и отсутствии полимера.

4. Получена серия новых кластерных комплексов молибдена обладающих ярко-выраженными люминесцентными свойствами. На примере гексаазидных и гексанитратных кластерных комплексов показана их низкая устойчивость в водных растворах, а также в некоторых органических растворителях.
5. Показано, что свойства полученных материалов зависят как от природы органического полимера, так и от метода включения высоколюминесцентных кластерных комплексов молибдена в полимеры. Было показано, что наилучшими люминесцентными свойствами обладали материалы, в которых матрица не содержит ароматических фрагментов, а в процессе получения не происходит замещения терминальных лигандов кластерных комплексов.
6. Успешно продемонстрирована возможность включения кластерных комплексов молибдена и рения в металл-органический координационный полимер MIL-101, а также закрепление их при помощи дитопных лигандов. Показано, что включение комплексов в MIL-101 приводит к сохранению люминесценции и фотосенсибилизационных свойств, присущих кластерным комплексам. Исследования клеточного проникновения соединений на основе MIL-101 показало, что сам координационный полимер не проникает в клетки, однако наблюдается постепенное высвобождение комплекса из пор и его поглощение клетками. При этом, впервые было показано, что кластерный комплекс молибдена в индивидуальном виде способен фотосенсибилизировать процесс генерации активных форм кислорода внутри клеток.
7. Получена большая серия микро- и наноразмерных частиц аморфного диоксида кремния, содержащих кластерные комплексы молибдена. Показано, что при увеличении количества кластера в частицах SiO₂, не зависимо от размера, наблюдается снижение значений квантового выхода и времен жизни люминесценции вплоть до нуля. Исследование цитотоксичности частиц диоксида кремния, содержащих кластерный комплекс, показало их достаточно низкую токсичность и способность проникать в клетки независимо от размера. Продемонстрировано, что наноразмерные частицы SiO₂, содержащие кластерный комплекс, проявляют достаточно сильный фотодинамический эффект на культурах раковых клеток. Для кластер-содержащих микрочастиц продемонстрирована возможность их использования в качестве доставщиков биомолекул в клетку (включая биомолекулы неспособные проникать в клетку в свободной форме).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Кожомуратова Ж.С., Миронов Ю.В., Шестопалов М.А., Гайфулин Я.М., Куратьева Н.В., Усков Е.М., Федоров В.Е., Кластерные соединения [Ca(ДМФА)₆][Mo₆Cl₁₄] и [Ca(OPPh₃)₄][Mo₆Cl₁₄]_∞: синтез, строение и свойства // Коорд. химия – 2007. – Т. 33, № 1. – С. 3-8.

2. Kozhomuratova Z.S., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Drebushchak I.V., Moroz N.K., Naumov D.Y., Smolentsev A.I., Uskov E.M., Fedorov V.E., Synthesis, Structures and Properties of Cluster Complexes $[H_3O(Ph_3PO)_3]_2[Mo_6Cl_{14}]$ and $[H(Ph_3PO)_2]_2[Re_6S_6Br_8]$ // Eur. J. Inorg. Chem. – 2007. No. 14. – P. 2055-2060.
3. Шестопалов М.А., Кожомуратова Ж.С., Смоленцев А.И., Миронов Ю.В., Перрин А., Перрин К., Федоров В.Е., Строение нового октаэдрического кластерного комплекса рения $[cis-Ca(OPPh_3)_4(H_2O)_2][\{Re_6(\mu_3-S)_6(\mu_3-Br)_2\}Br_6] \cdot 2CH_3CN$ // Журн. Сиб. Фед. Унив. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 81-88.
4. Шестопалов М.А., Смоленцев А.И., Кожомуратова Ж.С., Федоров В.Е., Миронов Ю.В., $[Ca(OPPh_3)_5][Mo_6(\mu_3-Cl)_8Cl_6] \cdot OPPh_3$ – Синтез и кристаллическая структура // Коорд. химия – 2012. – Т. 38, № 1. С. 52-56.
5. Брылев К.А., Шестопалов М.А., Хрипко О.П., Трунова В.А., Зверева В.В., Wang C.-C., Миронов Ю.В., Федоров В.Е., Биораспределение кластерного соединения рения $K_4[Re_6S_8(CN)_6]$ в организме лабораторных крыс // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2013. – Т. 155. – С. 702-705.
6. Efremova O.A., Shestopalov M.A., Chirtsova N.A., Smolentsev A.I., Mironov Y.V., Kitamura N., Brylev K.A., Sutherland A.J., A highly emissive inorganic hexamolybdenum cluster complex as a handy precursor for the preparation of new luminescent materials // Dalton Trans. – 2014. – V. 43. – P. 6021-6025.
7. Shestopalov M.A., Zubareva K.E., Khripko O.P., Khripko Y.I., Solovieva A.O., Kuratieva N.V., Mironov Y.V., Kitamura N., Fedorov V.E., Brylev K.A., The First Water-Soluble Hexarhenium Cluster Complexes with a Heterocyclic Ligand Environment: Synthesis, Luminescence, and Biological Properties // Inorg. Chem. – 2014. – V. 53, No. 17. – P. 9006-9013.
8. Чеплакова А.М., Коваленко К.А., Шестопалов М.А., Брылев К.А., Федин В.П., Влияние типа взаимодействия между мезопористым терефталатом хрома(III) MIL-101 и инкапсулированными октаэдрическими кластерными комплексами рения на люминесцентные свойства // Изв. Акад. наук, Сер. хим. – 2014. – № 7. – С. 1487-1492.
9. Позмогова Т.Н., Красильникова А.А., Шестопалов М.А., Брылев К.А., Шестопалова Л.В., Миронов Ю.В., Сравнение влияния состава ядра октаэдрических кластерных комплексов рения на организм лабораторных животных при внутривенном введении *in vivo* // Журн. науч. статей: здоровье и образование в ххi веке – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 76-78.
10. Krasilnikova A.A., Shestopalov M.A., Brylev K.A., Kirilova I.A., Khripko O.P., Zubareva K.E., Khripko Y.I., Podorognaya V.T., Shestopalova L.V., Fedorov V.E., Mironov Y.V., Prospects of molybdenum and rhenium octahedral cluster complexes as X-ray contrast agents // J. Inorg. Biochem. – 2015. – V. 144. – P. 13-17.
11. Воротников Ю.А., Михайлов М.А., Брылев К.А., Пирязев Д.А., Куратьева Н.В., Соколов М.Н., Миронов Ю.В., Шестопалов М.А., Синтез, кристаллическая структура и люминесцентные свойства комплексов $(4-ViVnNMe_3)_2[\{M_6(\mu_3-$

I₈}I₆] (M = Mo, W; (4-ViBnNMe₃)⁺ – 4-винилбензилтриметиламмоний) // Изв. Акад. наук, Сер. хим. – 2015. – № 11. – С. 2591-2596.

12. Efremova O.A., Brylev K.A., Vorotnikov Y.A., Vejsadová L., Shestopalov M.A., Chimonides G.F., Mikes P., Topham P.D., Kim S.-J., Kitamura N., Sutherland A.J., Photoluminescent materials based on PMMA and a highly-emissive octahedral molybdenum metal cluster complex // *J. Mater. Chem. C* – 2016. – V. 4, No. 3. – P. 497-503.

13. Позмогова Т.Н., Красильникова А.А., Иванов А.А., Шестопапов М.А., Гырлова С.Н., Шестопапова Л.В., Шестопапов А.М., Шкурупий В.А., Исследование влияния состава кластерного ядра высокорентгеноконтрастных кластерных комплексов рения на их острую токсичность *in vivo* // *Бюлл. эксп. биол. мед.* – 2016. – Т. 161, – № 1. – С. 75-79.

14. Vorotnikov Y.A., Efremova O.A., Vorotnikova N.A., Brylev K.A., Edeleva M.V., Tsygankova A.R., Smolentsev A.I., Kitamura N., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., On the synthesis and characterisation of luminescent hybrid particles: Mo₆ metal cluster complex/SiO₂ // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6, No. 49. – P. 43367-43375.

15. Vorotnikova N.A., Efremova O.A., Tsygankova A.R., Brylev K.A., Edeleva M.V., Kurskaya O.G., Sutherland A.J., Shestopalov A.M., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Characterization and cytotoxicity studies of thiol-modified polystyrene microbeads doped with [Mo₆X₈(NO₃)₆]²⁻ (X=Cl, Br, I) // *Polym. Adv. Technol.* – 2016. – V. 27, No. 7. – P. 922-928.

16. Solovieva A.O., Vorotnikov Y.A., Trifonova K.E., Efremova O.A., Krasilnikova A.A., Brylev K.A., Vorontsova E.V., Avrorov P.A., Shestopalova L.V., Poveshchenko A.F., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Cellular internalisation, bioimaging and dark and photodynamic cytotoxicity of silica nanoparticles doped by {Mo₆I₈}⁴⁺ metal cluster // *J. Mater. Chem. B* – 2016. – V. 4, – No. 28. – P. 4839-4846.

17. Efremova O.A., Vorotnikov Y.A., Brylev K.A., Vorotnikova N.A., Novozhilov I.N., Kuratieva N.V., Edeleva M.V., Benoit D.M., Kitamura N., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Sutherland A.J., Octahedral Molybdenum Cluster Complexes with Aromatic Sulfonate Ligands // *Dalton Trans.* – 2016. – V. 45, No. 39. – P. 15427-15435.

18. Krasilnikova A.A., Solovieva A.O., Trifonova K.E., Brylev K.A., Ivanov A.A., Kim S.-J., Shestopalov M.A., Fufaeva M.S., Shestopalov A.M., Mironov Y.V., Poveshchenko A.F., Shestopalova L.V., Cellular internalization and morphological analysis after intravenous injection of a highly hydrophilic octahedral rhenium cluster complex – a new promising X-ray contrast agent // *Contrast Media Mol. Imaging* – 2016. – V. 11. – P. 459-466.

19. Cheplakova A.M., Solovieva A.O., Pozmogova T.N., Vorotnikov Y.A., Brylev K.A., Vorotnikova N.A., Vorontsova E.V., Mironov Y.V., Poveshchenko A.F., Kovalenko K.A., Shestopalov M.A., Nanosized mesoporous metal-organic framework MIL-101 as a nanocarrier for photoactive hexamolybdenum cluster compounds // *J. Inorg. Biochem.* – 2017. – V. 166. – P. 100-107.

20. Vorotnikov Y.A., Efremova O.A., Novozhilov I.N., Yanshole V.V., Kuratieva N.V., Brylev K.A., Kitamura N., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Hexaazide octahedral molybdenum cluster complexes: Synthesis, properties and the evidence of hydrolysis // *J. Mol. Struct.* – 2017. – V. 1134. – P. 237-243.
21. Krasilnikova A.A., Solovieva A.O., Ivanov A.A., Trifonova K.E., Pozmogova T.N., Tsygankova A.R., Smolentsev A.I., Kretov E.I., Sergeevichev D.S., Shestopalov M.A., Mironov Y.V., Shestopalov A.M., Poveshchenko A.F., Shestopalova L.V., Comprehensive study of hexarhenium cluster complex $\text{Na}_4\{[\text{Re}_6\text{Te}_8](\text{CN})_6\}$ – In terms of a new promising luminescent and X-ray contrast agent // *Nanomedicine: NBM.* – 2017. – V. 13, No.2. – P. 755-763.
22. Svezhentseva E.V., Solovieva A.O., Vorotnikov Y.A., Kurskaya O.G., Brylev K.A., Tsygankova A.R., Edeleva M.V., Gyrylova S.N., Kitamura N., Efremova O.A., Shestopalov M.A., Mironov Y.V., Shestopalov A.M., Water-soluble hybrid materials based on $\{\text{Mo}_6\text{X}_8\}^{4+}$ (X = Cl, Br, I) cluster complexes and sodium polystyrene sulfonate // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 1670-1676.
23. Elistratova J.G., Brylev K.A., Solovieva A.O., Pozmogova T.N., Mustafina A.R., Shestopalova L.V., Shestopalov M.A., Syakayev V.V., Karasik A.A., Sinyashin O.G., Supporting effect of polyethylenimine on hexarhenium hydroxo cluster complex for cellular imaging applications // *J. Photochem. Photobiol. A* – 2017, – V. 340, – P. 46-52.
24. Krasilnikova A.A., Solovieva A.O., Ivanov A.A., Brylev K.A., Pozmogova T.N., Gulyaeva M.A., Kurskaya O.G., Alekseev A.Y., Shestopalov A.M., Shestopalova L.V., Poveshchenko A.F., Efremova O.A., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., A comparative study of hydrophilic phosphine hexanuclear rhenium cluster complexes' toxicity // *Toxicol. Res.* – 2017. – V. 6. – P. 554-560.
25. Evtushok D.V., Melnikov A.R., Vorotnikova N.A., Vorotnikov Y.A., Ryadun A.A., Kuratieva N.V., Kozyr K.V., Obedinskaya N.R., Kretov E.I., Novozhilov I.N., Mironov Y.V., Stass D.V., Efremova O.A., Shestopalov M.A., Comparative study of optical properties and X-ray induced luminescence of octahedral molybdenum and tungsten cluster complexes // *Dalton Trans.* – 2017. – V. 46. – P. 11738-11747.
26. Svezhentseva E.V., Ivanov A.A., Vorotnikov Y.A., Gyrylova S.N., Kurskaya O.G., Gulyaeva M.A., Alekseev A.Y., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Shestopalov A.M., Materials based on X-ray contrast octahedral metal cluster complexes and hydrophilic polymers // *Mater. Today: Proc.* – 2017. – V. 4, No. 11P1. – P. 11430-11436.
27. Solovieva A.O., Kirakci K., Ivanov A.A., Kubát P., Pozmogova T.N., Miroshnichenko S.M., Vorontsova E.V., Chechushkov A.V., Trifonova K.E., Fufaeva M.S., Kretov E.I., Mironov Y.V., Poveshchenko A.F., Lang K., Shestopalov M.A., Singlet oxygen production and biological activity of hexanuclear chalcocyanide rhenium cluster complexes $\{[\text{Re}_6\text{Q}_8](\text{CN})_6\}^{4-}$ (Q = S, Se, Te) // *Inorg. Chem.* – 2017. – V. 56, No. 21. – P. 13491-13499.
28. Vorotnikova N.A., Edeleva M.V., Kurskaya O.G., Brylev K.A., Shestopalov A.M., Mironov Y.V., Sutherland A.J., Efremova O.A., Shestopalov M.A., One-pot

synthesis of $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}^{4+}$ -doped polystyrene microspheres via a free-radical dispersion copolymerisation reaction // *Polym. Int.* – 2017. – V. 66, No. 12. – P. 1906–1912.

29. Evtushok D.V., Vorotnikova N.A., Logvinenko V.A., Smolentsev A.I., Brylev K.A., Plyusnin P.E., Pishchur D.P., Kitamura N., Mironov Y.V., Solovieva A.O., Efremova O.A., Shestopalov M.A., Luminescent coordination polymers based on Ca^{2+} and octahedral cluster anions $[\{\text{M}_6\text{Cl}_i^8\}\text{Cl}_6^a]^{2-}$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$): synthesis and thermal stability studies // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41, No. 24. – P. 14855-14861.

30. Vorotnikova N.A., Vorotnikov Y.A., Novozhilov I.N., Syrokvashin M.M., Nadolnny V.A., Kuratieva N.V., Benoit D.M., Mironov Y.V., Walton R.I., Clarkson G.J., Kitamura N., Sutherland A.J., Shestopalov M.A., Efremova O.A., 23-electron octahedral molybdenum cluster complex $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]^-$ // *Inorg. Chem.* – 2018. – V. 57, No. 2. – P. 811-820.

31. Vorotnikov Y.A., Pozmogova T.N., Solovieva A.O., Miroshnichenko S.M., Vorontsova E.V., Shestopalova L.V., Mironova Y.V., Shestopalova M.A., Efremova O.A., Luminescent silica mesoparticles for protein transduction // *Mater. Sci. Eng. C* – 2019. – V. 96. – P. 530-538.

32. Ivanov A.A., Konovalov D.I., Pozmogova T.N., Solovieva A.O., Melnikov A.R., Brylev K.A., Kuratieva N.V., Yanshole V.V., Kirakci K., Lang K., Cheltygmasheva S.N., Kitamura N., Shestopalova L.V., Mironov Y.V., Shestopalov M.A., Water-soluble Re_6 -clusters with aromatic phosphine ligands – from synthesis to potential biomedical applications // *Inorg. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – P. 882-892.

Подписано в печать 03.09.2019 г. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. 2,3 л.
Тираж 120 экз. Заказ № 508

Отпечатано в типографии «АЛЕКСПРЕСС»
ИП Малыгин Алексей Михайлович
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 6/1, оф.104
Тел. (383) 217-43-46, 8-913-922-19-07

