

УДК 577.112.345

МЕМБРАНОАКТИВНЫЕ МИТОХОНДРИАЛЬНО НАПРАВЛЕННЫЕ АГЕНТЫ И СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

© 2023 г. А. П. Садиков^а, З. Г. Дениева^б, У. А. Буданова^{а, *}, Ю. Л. Себякин^а

^аМИРЭА – Российский технологический университет

(Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

^бИнститут физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
Москва, 119071 Россия

*e-mail: c-221@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.02.2023 г.

После доработки 30.03.2023 г.

Принята к публикации 03.04.2023 г.

Митохондрии являются “энергетическими станциями”, без которых невозможно нормальное функционирование живой клетки. Благодаря разнообразию процессов, которые протекают при участии митохондрий, а также особенностям митохондрий здоровых и опухолевых клеток, эта органелла представляет собой привлекательную мишень для терапии онкологических заболеваний. В данном обзоре рассмотрены разнообразные подходы к созданию диагностических и терапевтических средств, селективно направленных на митохондрии пораженных клеток. Описаны основные митохондриально направленные лиганды, их конъюгация с известными противоопухолевыми препаратами, а также комбинации с распространенными средствами доставки лекарственных агентов, применяемых в целях медицины.

Ключевые слова: митохондрии, наночастицы, делокализованные катионы, противоопухолевые средства

DOI: 10.31857/S0233475523040060, **EDN:** OJUULY

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности человека. Согласно оценкам, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году диагноз “онкологическое заболевание” был поставлен более, чем 19 млн человек, а погибло около 10 млн человек. Это очень сложная по своему фенотипическому проявлению болезнь, однако вовремя выявленные случаи можно эффективно лечить.

Для лечения опухолей существует целый ряд разнообразных подходов, таких как хирургия, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, лучевая терапия, а также комбинирование нескольких методов. Однако такие стратегии имеют существенные недостатки, в первую очередь, их неселективный характер, который оказывает негативное влияние на соседние здоровые ткани. Чтобы преодолеть эти серьезные ограничения, ученые по всему миру ищут новые терапевтические мишени, а также разрабатывают инновационные, относительно безопасные для здоровых клеток и тканей подходы к лечению.

Одной из передовых стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями может стать создание препаратов, нацеленных на митохондрии клеток. Митохондрии, являющиеся фабрикой по производству энергии, играют важную роль как в жизни, так и в гибели клеток [1]. В последние годы они рассматриваются в качестве важной мишени воздействия лекарственных средств из-за активного участия в пролиферации опухолевых клеток [2]. Благодаря разнообразию существующих на сегодняшний день медицинских наноматериалов, создание селективно направленных на митохондрии препаратов является реализуемой практической задачей. Данный подход интересен тем, что он имеет высокую эффективность и потенциал для преодоления многих терапевтических ограничений [3].

В данном обзоре внимание уделено митохондриям как перспективной терапевтической мишени. Приведены основные структурные фрагменты — лиганды, способные селективно связываться с митохондриальной мембраной, а также их комбинации с распространенными средствами доставки лекарственных агентов. Подобные

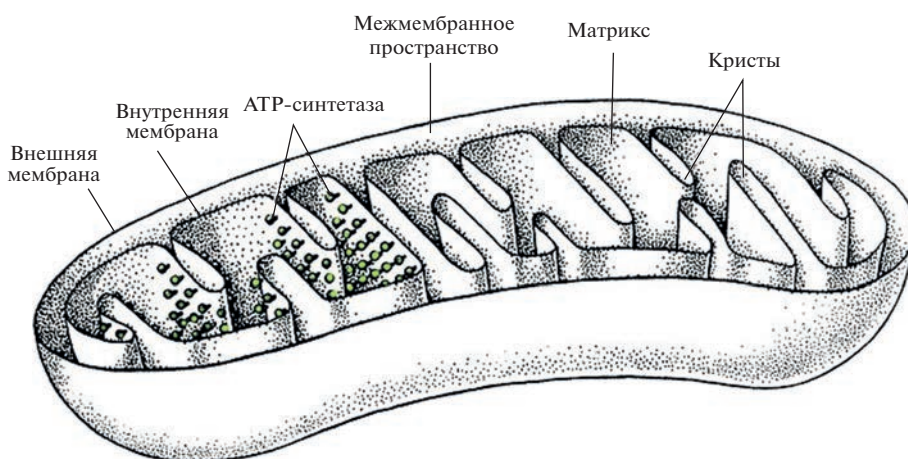


Рис. 1. Схематическое изображение строения митохондрии клетки.

системы способны предотвращать преждевременное разрушение лекарственного вещества за счет его инкапсулирования, тем самым снижая иммунный ответ организма на терапию. Таким образом, транспортные системы, модифицированные митохондриально направленными лигандами, увеличивают эффективность и селективность таргетной терапии опухолей, что связано с высокой аффинностью вектора к гиперполяризованным митохондриям опухолевых клеток.

МИТОХОНДРИИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Митохондрия – органелла, основной функцией которой является производство энергии для жизнеобеспечения клетки. Она участвует в регулировании жизненно важных клеточных процессов (цикл Кребса, окисление жирных кислот, цикл мочевины, запасание кальция для клеточной сигнальной активности и др.), а также опосредует рост и гибель клеток [4]. Эукариотические клетки содержат до 1000–2000 митохондрий, которые занимают до 20% внутреннего объема клетки [5]. Митохондрия может быть представлена в виде отдельной органеллы овальной формы и иметь размер от 0.5 до 10 мкм (рис. 1) либо в виде связанных упорядоченных структур, называемых митохондриальной сетью или ретикулумом [6, 7]. Митохондрия имеет две мембраны (внутреннюю и внешнюю), уникальный геном и воспроизводится путем бинарного деления. В митохондриальном геноме человека содержится 37 генов, 13 из которых продуцируют различные компоненты электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) [8]. Компоненты митохондрии имеют свою индивидуальную роль в делении, слиянии и взаимодействии с другими органеллами. Нарушение в этих процессах может привести к повреждению ДНК клетки, кальциевой перегрузке, расстройству ме-

таболизма и, в конечном итоге, развитию онкологического заболевания [9].

Благодаря разнообразию процессов, которые протекают при участии митохондрий, эти органеллы представляют собой привлекательные мишени для терапии опухолей. На сегодняшний день известны препараты, нацеленные на окислительное фосфорилирование, цикл Кребса, метаболизм глутамината и митохондриальную динамику [10]. Ингибиторы дыхательной цепи переноса электронов (Тамоксифен, α -токоферил сукцинат, метформин и 3-бромопируват) препятствуют усиленному производству активных форм кислорода (АФК), что, в свою очередь, может привести к смерти опухолевой клетки, нуждающейся в повышенном содержании АФК [11]. Известно, что при глиоме, хондросаркоме и остром миелоидном лейкозе встречаются мутации генов, кодирующих изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) – ферменты, участвующие в цикле Кребса [12]. В связи с этим нацеливание терапевтических молекул на данные белки исследуют как подход к лечению раковых опухолей. *L*-Глутамин является необходимым субстратом для правильной работы митохондрий, а антагонисты или ингибиторы метаболизма *L*-глутамината играют важную роль в борьбе с онкологическими заболеваниями [10]. Сообщают, что антагонист *L*-глутамината пропрепарат JHU-083 подавляет рост провоцируемой протоонкогенным белком МУС медуллобластомы [13], а ингибитор метаболизма *L*-глутамината V9302 показывает повышение эффективности анти-PD-1 терапии моноклональными антителами [14]. К динамике митохондрий относят циклы слияния, деления, биогенеза и митофагии, которые вместе поддерживают оптимальную клеточную биоэнергетику и гомеостаз АФК. Нацеливание на такие процессы очень актуально для создания противоопухолевых средств. Выявлены онкогенные эффекты митохондриальной дисфункции [15], опосредо-

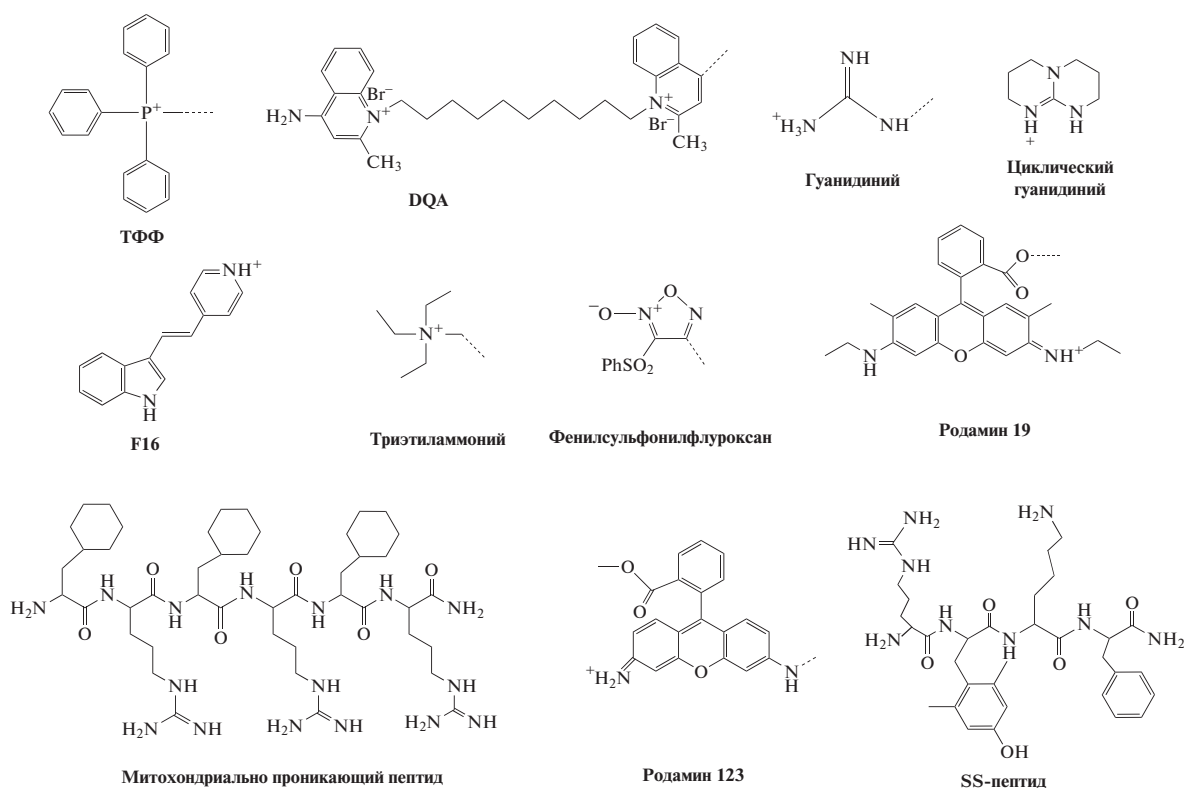


Рис. 2. Нацеленные на митохондрии структурные фрагменты.

ванные динамикой митохондрий и каспазозависимым повреждением ДНК. На сегодняшний день разрабатывают подходы, в которых мишенью для терапии выступают белки, участвующие в изменении морфологии и локализации митохондрий [16]. Прямое или косвенное ингибирование деления митохондрий может быть целесообразным для лечения рака молочной железы [17].

Таким образом, уникальные особенности митохондрий делают ее перспективной целью для лекарств и закладывают большой потенциал для разработки противоопухолевых лекарственных соединений, нацеленных непосредственно на эту органеллу живой клетки.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА МИТОХОНДРИИ

За последнее десятилетие обнаружен ряд специфичных для митохондрий соединений, которые могут значительно повысить терапевтическую эффективность и уменьшить побочные эффекты связанных с ними лекарственных средств. Способность таких молекул селективно воздействовать на митохондрии дает возможность “атаковать” опухолевые клетки, вызывая их скорую гибель.

На сегодняшний день наиболее широко используемыми митохондриально нацеленными лигандами являются трифенилфосфоний, деквалиний (DQA), короткие пептиды, родамин 19 и 123, производные пиридина и гуанидина, 4-(1H-индол-3-ил-винил)-N-метилпиридиния иодид (F16) и 2,3-диметилбензотриазолия иодид (рис. 2). Все они относятся к группе делокализованных липофильных катионов (ДЛК), которые преимущественно накапливаются в митохондриях опухолевых клеток благодаря трансмембранному потенциалу у митохондрий этих клеток [18].

Поглощение и накопление митохондриями ДЛК обусловлено значением электрохимического потенциала мембраны ($\Delta\Psi$). У здоровой клетки трансмембранный потенциал плазматической мембраны составляет от -40 до -60 мВ, а митохондриальной мембраны — от -120 до -180 мВ; у опухолевых клеток трансмембранный потенциал митохондрий достигает -220 мВ, благодаря чему возможна селективная доставка агентов в митохондрии опухолевой клетки [16].

Для раковых клеток наблюдается трех-пятикратное увеличение цитозольной концентрации ДЛК по сравнению с внеклеточной, а в митохондриальном матриксе концентрация увеличивается в 100–1000 раз (рис. 3) [18].

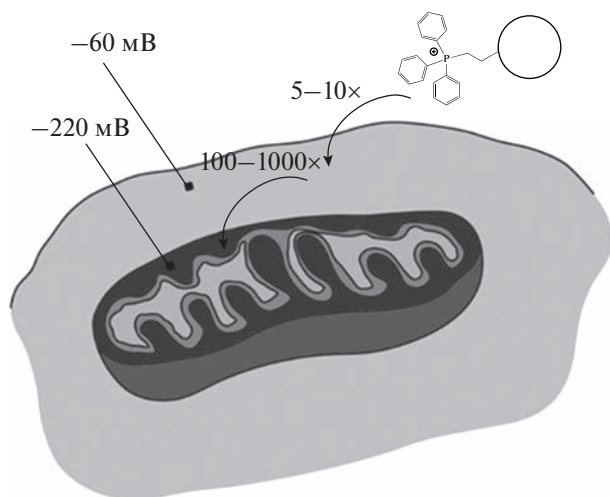


Рис. 3. Значения трансмембранных потенциалов плазматической и митохондриальной мембран опухолевых клеток.

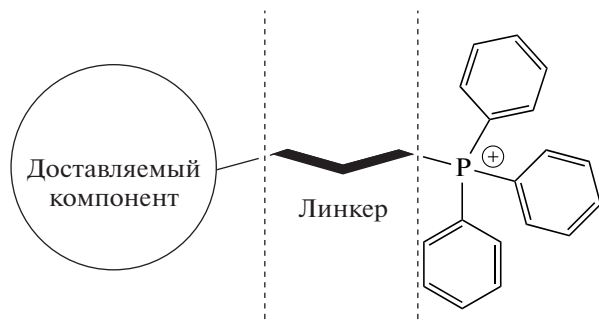


Рис. 4. Схематическое изображение типичной структуры трифенилфосфониевого конъюгата, направленного на митохондрию. Доставляемый компонент — функциональная часть (например, противоопухолевый препарат); линкер — гидрофобное соединительное звено.

Поглощение катионных липофильных соединений зависит не только от мембранного потенциала митохондрий, но также и от гидрофобности соединения. Внешняя митохондриальная мембрана проницаема для широкого спектра молекул с молекулярной массой ниже ~5–10 кДа, однако проникновение сквозь внутреннюю мембрану ограничено и представляет собой многоступенчатый процесс, кинетика которого зависит от физико-химических свойств нацеленного на митохондрию соединения. Например, некоторые гидрофильные соединения не могут быть эффективно доставлены в митохондрии даже при присоединении к таргетному лиганду. Тем не менее эта проблема может быть решена путем добавления гидрофобной алкильной группировки. Чем выше коэффициент распределения октанол/вода (гидрофильно-липофильный баланс соединения), тем

больше накопление вещества в матриксе митохондрий [18]. Если вещество, нацеленное на митохондрии, представлено слабой кислотой или основанием, следует ожидать воздействия протонирования/депротонирования на их поглощение. Было подсчитано, что депротонирование кислот способствует проникновению в митохондрии, а протонирование оснований оказывает противоположный эффект [18].

Трифенилфосфоний

Трифенилфосфоний (ТФФ) — широко известный, митохондриально нацеленный лиганд, представляющий собой гидрофобные фенильные кольца, присоединенные к четвертичному атому фосфора. Преимущества применения ТФФ включают относительно простой синтез и очистку, сочетание липофильных и гидрофильных свойств, а также низкую химическую реакционную способность. Это приводит к значительной эффективности использования ТФФ для терапии и профилактики онкологических заболеваний [19]. Алкилированные катионы трифенилфосфония изначально использовались в качестве зондов для изучения механизмов окислительного фосфорилирования и для определения потенциала митохондриальной мембраны. При использовании этого лиганда для нацеливания на митохондрии ТФФ-катионы присоединяют к разнообразным зондам, антиоксидантам и фармакофорам (рис. 4) [20–23]. В настоящее время с помощью данного подхода модифицируют противоопухолевые препараты и наночастицы-переносчики, чем улучшается их эффективность и снижается токсичность [24].

Синтез конъюгатов ТФФ обычно состоит из двух стадий: синтеза катионного соединения и его «сшивки» с функциональными фрагментами. На рис. 5 приведены химические структуры некоторых соединений на основе ТФФ, проявляющих противоопухолевую активность в различных экспериментах *in vitro* или *in vivo* [25].

1,1'-Декаметилен-бис-(4-аминохинальдиний-хлорид)

1,1'-Декаметилен-бис-(4-аминохинальдиний-хлорид) также известный как деквалиний (DQA) — это катионный болаамфирил, который состоит из двух фрагментов хинолиния, связанных друг с другом алкильной цепью из 10 атомов углерода. DQA уже более 60 лет применяется в качестве противоинфекционного препарата [26]. Он обладает селективностью к митохондриям, а также сродством к различным функциональным белкам, что может быть применено в противоопухолевой терапии, а также лечении бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных заболева-

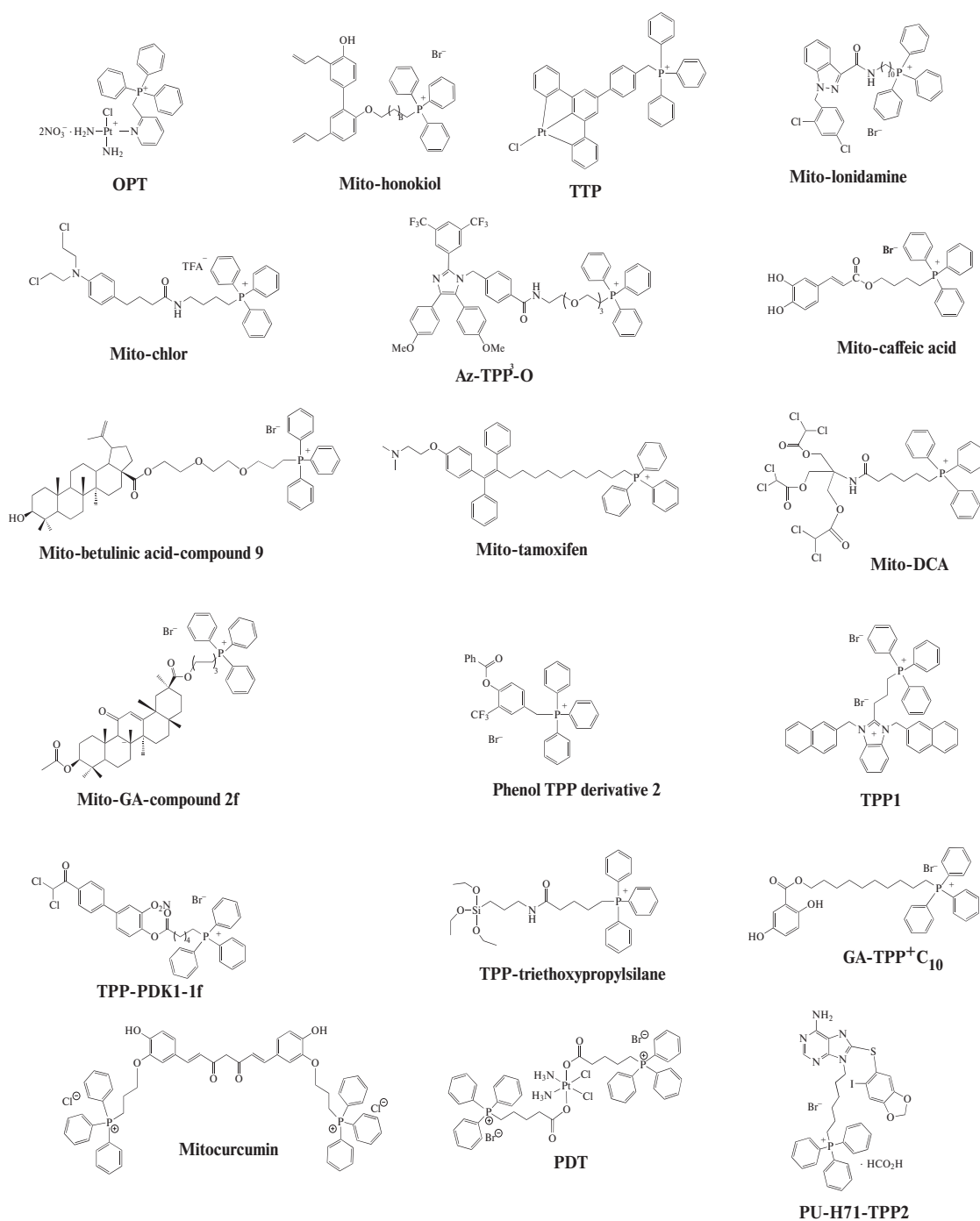


Рис. 5. Распространенные конъюгаты трифенилфосфония с противоопухолевой активностью [25].

ний [27]. В водном растворе молекулы DQA образуют везикулы, известные как DQA-сомы. Их используют для доставки низкомолекулярных молекул или ДНК в митохондрии [28]. Предложены системы доставки нуклеиновых кислот, включающие DQA: катионный липид 1,2-диолеил-3-триметиламмонийпропан (DOTAP) и липид хелпер 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанол-амин (DOPE) — наносомы (рис. 6). Их стабиль-

ность, эффективность внутриклеточного поглощения и нацеливания на митохондрии опухолевых клеток оказались выше по сравнению с DQA-сомами [18].

Пептиды, проникающие в митохондрии

Пептиды, проникающие в митохондрии (Mitochondria-penetrating peptides, MPP), представляют

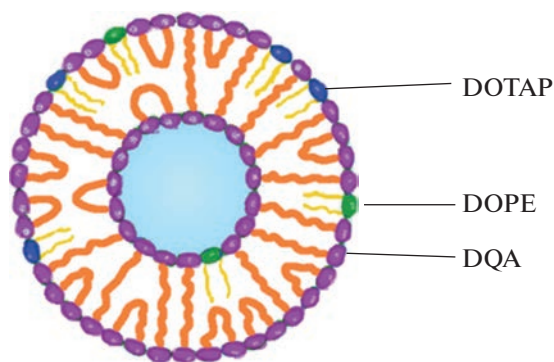
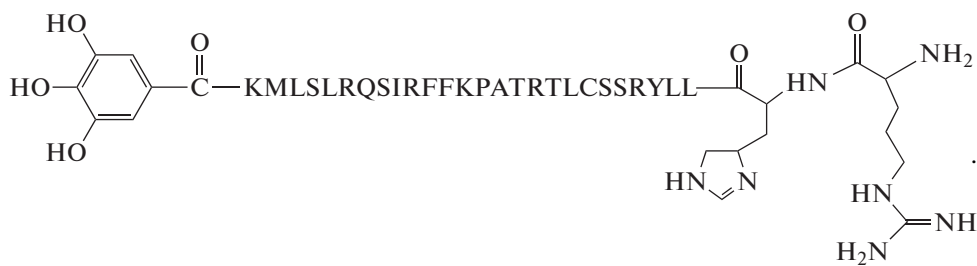


Рис. 6. Схематическое изображение наномомы, содержащей DQA, DOTAP и DOPE.

собой структуры с повторяющимися липофильными и катионными аминокислотными остатками. МРР демонстрируют эффективное накопление в митохондриях и обладают низкой токсичностью [29]. Широко известным представителем МРР является (*L*-циклогексилаланин-*D*-аргинин)₃ [30]. Другим примером митохондриально специфичных пептидов служат SS-пептиды (пептиды Сзето—Шиллера) [31]. Это небольшие антиоксидантные молекулы, способные проникать в клетки и накапливаться в митохондриях независимо от электрохимического потенциала (в отличие от остальных лигандов). Эффективность действия SS-пептидов зависит от способности прямо взаимодействовать с кардиолипином во внутренней мембране митохондрий [32]. Антиоксидантные свойства таких структур приписывают остаткам *L*-тирозина или диметил-*L*-тирозина, которые вступают в реакцию с АФК, нейтрализуя их и, тем самым, предотвращая окисление кардиолипина. Это, в свою очередь, ингибирует разрушение митохондрий, связанное с окислительным

стрессом. Одним из современных препаратов на основе SS-пептидов, который рассматривают в качестве подходящего кандидата для химиотерапии онкологических заболеваний, является SS-02-Doxil — липосомальный препарат с доксорубицином, одобренный управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [33].

Пептид MTS-H₃R₉ может быть потенциальным митохондриальным средством доставки с улучшенной эффективностью селективного нацеливания на митохондрии. Также был получен его конъюгат с галловой кислотой (GA-MTS-H₃R₉) в качестве модельного препарата, который обладает противовоспалительной, антиоксидантной, противоопухолевой и антибактериальной активностью в результате сочетания положительно заряженных остатков *L*-гистидина и *L*-аргинина. Благодаря своим свойствам он широко используется в разработке лекарственных средств, продуктов питания, косметики и биомедицины [34].



GA-MTS-H₃R₉

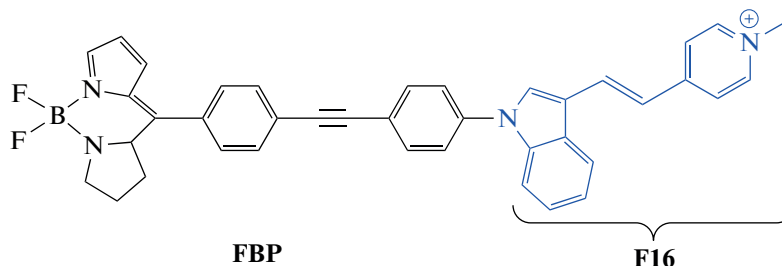
(*E*)-4-(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиния иодид

(*E*)-4-(1*H*-Индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний (F16) представляет собой ДЛК, который, накапливаясь в митохондриальном матриксе, из-

меняет потенциал мембраны относительно его нормального уровня (потенциала покоя). В целом, накопление F16 в митохондриях подчиняется тому же механизму, что и в случае других ДЛК. Эта молекула способна вызывать нарушение метаболизма митохондрий путем деполяризации

мембраны, что в конечном итоге приводит к клеточной гибели. Однако в отличие от других агентов провоцирующих апоптоз F16 действует в митохондриях на стыке апоптотического и некротиче-

ского путей [35]. Также известно об антипролиферативных свойствах F16, выявленных на различных линиях клеток рака молочной железы мышей и человека [36, 37].



Синтезирован бифункциональный борсодержащий противоопухолевый агент FBP, включающий F16. Данное соединение оценено на активность в отношении опухолевых клеток *in vitro* и способность к визуализации органелл. Было показано, что оно избирательно накапливается в митохондриях и проявляет избирательную цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам, при этом наблюдаемые значения IC₅₀ в 2–20 раз ниже, чем у нормальных клеток [38]. Авторы предположили, что FBP можно использовать в качестве бифункционального средства, обладающего избирательной противоопухолевой активностью, а также способностью к субклеточной визуализации. Визуализировать FBP и аналогичные конъюгаты с F16 возможно благодаря флуоресцентным свойствам F16, что было показано на клетках аденокарциномы MCF-7 и фибробластах [39].

и нерасщепляемые в условиях клетки линкеры. Расщепляемыми являются структуры, чувствительные к эндогенным химическим агентам. К ним относят молекулы, содержащие дисульфидные связи. Они демонстрируют оптимальный профиль транспорта и высвобождения терапевтической молекулы у целевого сайта [42]. К нерасщепляемым линкерам относят структуры содержащие, например, простые эфирные связи [43, 44]. Для их деградации необходимо наличие специфических ферментов, экспрессия которых может варьироваться в зависимости от типа клеток, окружающей среды и метаболического статуса, что может влиять на кинетику расщепления и делать ее непостоянной. Также большое распространение получили линкеры на основе амидных и сложных эфирных связей, гликолей, алифатических фрагментов и ароматических соединений [45, 46].

Родамины

Родамины могут служить лигандами для нацеливания на митохондрии благодаря своим липофильным и катионным свойствам. Родамины способны ингибировать ЭТЦ митохондрий. Наиболее часто применяют родамин 19 и родамин 123 для нарушения процесса окислительного фосфорилирования [40]. В качестве перспективного средства для лечения патологий головного мозга, связанных с окислительным стрессом, рассматривают додециловый эфир родамина 19 (C₁₂R₁) [41].

Линкеры, связывающие ДЛК и терапевтические молекулы

Структурный фрагмент, используемый для ковалентного связывания терапевтической молекулы и ДЛК — линкер — оказывает важное влияние на свойства конъюгата. На сегодняшний день используют различные типы линкеров. Так, синтезированы структуры, содержащие расщепляемые

СРЕДСТВА ДОСТАВКИ МОЛЕКУЛ В МИТОХОНДРИИ

Для эффективной доставки к митохондриям противоопухолевые препараты присоединяют непосредственно к лигандам через ковалентные связи или через промежуточное звено — спейсер. Кроме того, разрабатываются средства доставки лекарственных препаратов, конъюгированные с нацеленными на митохондрии лигандами и загруженные необходимыми терапевтическими молекулами (рис. 6). Использование подобных наночастиц (НЧ) позволяет преодолевать различные физико-химические препятствия (плохую растворимость в воде, низкую биодоступность), уменьшать нецелевую токсичность, дает возможность разработать терапевтические системы с пролонгированным высвобождением лекарства, что особенно важно для лечения онкологических заболеваний [3]. Наночастицы, нацеленные на митохондрии, должны быть тщательно спроектированы для достижения определенного про-

странственно-временного распределения внутри органеллы, необходимого для оптимального терапевтического эффекта. Противоопухолевые препараты, проходящие и уже прошедшие клинические испытания, в основном, представляют собой липосомы (например, Doxil, Vuxeos и Onivyde), биоразлагаемые полимерные мицеллы и дендримеры (например, NK105, Genexol и NC6004) или неорганические НЧ (NBTXR3 и NanoTherm). Большинство современных препаратов, содержащих наночастицы, вводятся внутривенно для системной доставки в опухоли, а некоторые лекарства (например, NanoTherm и NBTXR3) были разработаны для внутриопухолевого введения [10].

Липосомы

Липосомы – широко распространенные системы доставки лекарств, которые представляют собой сферические везикулы, имеющие по меньшей мере один липидный бислой. Липосомы получили массовое признание благодаря их превосходной биосовместимости и биоразлагаемости, простому получению и способности инкапсулировать как гидрофильные, так и липофильные молекулы [47, 48]. Липосомы используются для повышения эффективности лекарств и специфичности к опухоли, а также снижения побочной токсичности. На данный момент существует более десятка липосомальных препаратов, одобренных для клинического использования управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), и многие препараты проходят клинические испытания [49].

Разработаны фuzогенные липосомы Mito-Porter, способные переносить в митохондрии различные объекты: терапевтические соединения, углеводы, пептиды, нуклеиновые кислоты, золотые наночастицы [50, 51]. Наиболее эффективные транспортные системы имеют следующий липидный состав: 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтанламин (DOPE)/сфингомиелин (SM)/стеарил-октааргинин (STR-R8) (9 : 2 : 1, мольное соотношение) или DOPE/фосфатидная кислота (PA)/STR-R8 (9 : 2 : 1, мольное соотношение) [52]. Этот особый тип липосом может доставлять препараты в митохондрии, взаимодействуя с их мембраной. Высокая концентрация STR-R8 позволяет липосомам проникать в клетки путем микропиноцитоза. Mito-Porter успешно связываются как с внешней, так и с внутренней митохондриальными мембранами. Кроме того, их можно специфично нацеливать на митохондриальный ген [53].

Синтезированы и исследованы pH-чувствительные многофункциональные липосомы Lip-

STPP, загруженные доксорубицином (DOX) и лонидамином (LND). Они содержат две группы из *n*-гидроксibenзойной кислоты и трифенилфосфония для нацеливания на митохондрии. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что Lip-STPP способствует значительному синергическому эффекту DOX и LND при глиоме, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток. Эти липосомы способствуют апоптозу и некрозу, ингибируют миграцию и инвазию клеток глиомы, а также метастазирование опухоли, нарушают функции митохондрий, таким образом продлевая время жизни пациента [54].

Сконструирована митохондриально-направленная липосомальная система (*L-G₂R-DA*), способная переносить фотосенсибилизатор индоцианиновый зеленый (ICG), поражающая митохондрии опухолевых клеток при фотодинамической терапии рака (ФДТ) [55]. Носитель состоит из четырех компонентов: дендритных липопептидов (*L-G₂R*) (рис. 7а), соевого фосфатидилхолина, холестерина и полиэтиленгликоль-дистеароилфосфатидилэтанолamina (DSPE-PEG2000). Для повышения процента накопления в опухоли и снижения поглощения нормальными тканями к остаткам *L*-аргинина была присоединена 2,3-диметилмалеиновая кислота (DA), которая удаляется из *L-G₂R-DA* в кислом микроокружении опухоли (рис. 7б).

В целом, система ICG/*L-G₂R-DA* предлагает следующие преимущества в терапии раковых опухолей: (1) транспортная система долго циркулирует в кровотоке, не захватываясь ретикулоэндотелиальной системой, что увеличивает ее накопление в пораженной ткани; (2) pH-зависимое переключение поверхностного заряда для обеспечения субклеточного нацеливания на митохондрии после интернализации в опухолевых клетках; и (3) высокая полезная нагрузка агентами ФДТ, доставляемых в митохондрии [56].

Керасомы

Керасомы представляют собой гибридные органо-неорганические наночастицы (НЧ), которые можно рассматривать как липосомы с достаточно прочной силиконовой оболочкой, способные к транспорту активных веществ [57, 58]. Разработан общий метод синтеза для изготовления модифицированных с помощью ТФФ липосомальных керасом, которые можно применять в качестве наноносителей для митохондриально-направленных терапевтических средств с использованием DOX в качестве модельного лекарства. Керасомы были получены путем самосборки и золь-гель реакции амфифильных органотриалкоксисиланов с образованием двухслойных везикул, покрытых силикатной поверхностью, к кото-

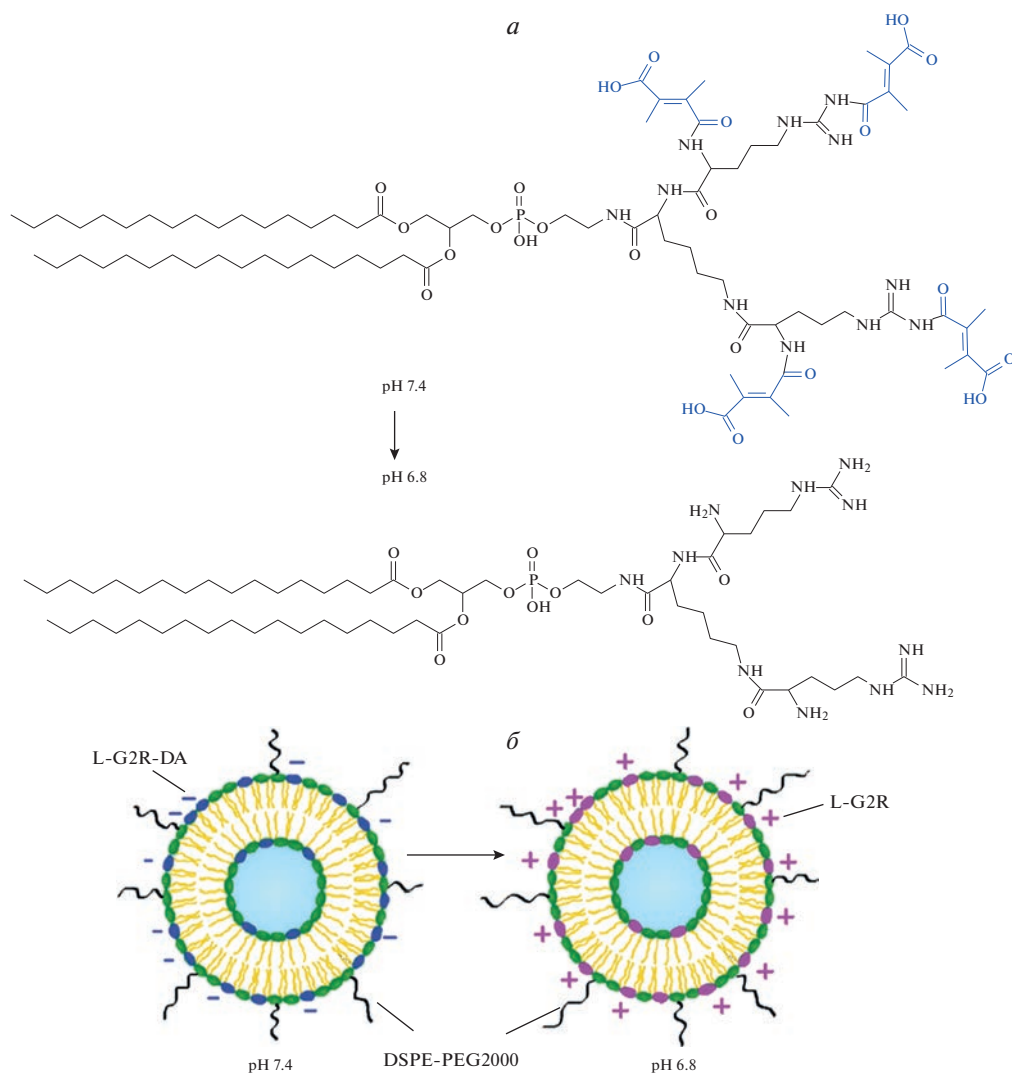


Рис. 7. Структура дендритного липида *L*-G2R-DA при разных значениях pH среды (*a*) и схематическое изображение митохондриально-направленной липосомы (*b*).

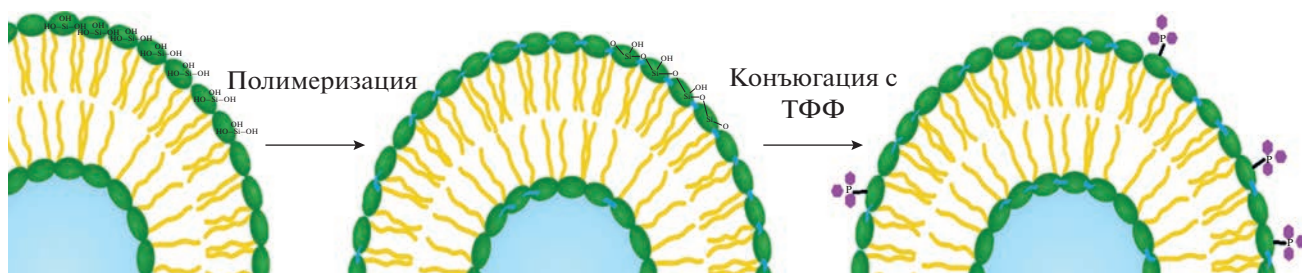


Рис. 8. Формирование и модификация керасом.

рой затем присоединили фрагмент направленно-го действия аминопропилсилоксан- ТФФ (рис. 8).

Керасомы продемонстрировали высокую ста- бильность, биосовместимость и способность к за- медленному высвобождению активного вещества в течение 24 ч при 37°C. Показано повышенное накопление DOX модифицированных ТФФ в ми-

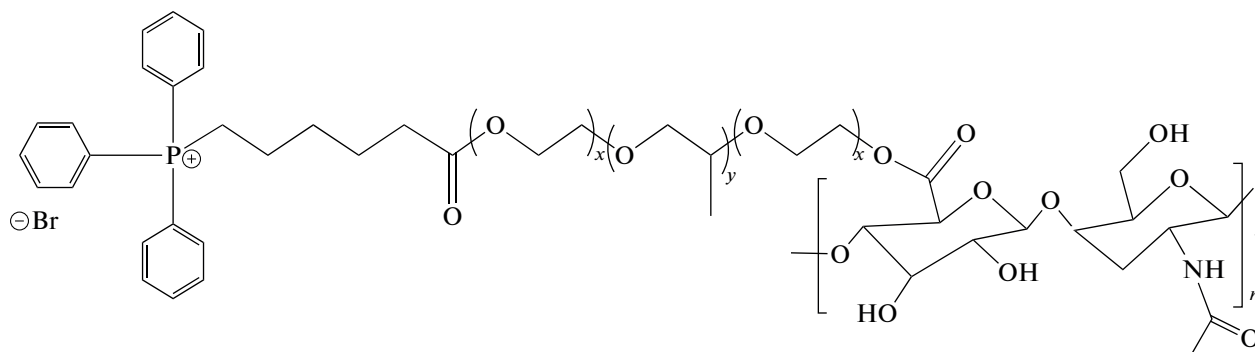
тохондриях по сравнению с не векторными CER- DOX [59].

Полимерные наночастицы

Полимерные НЧ получают из биоразлагаемых полимеров, таких как полигликолевая кислота,

полимолочная кислота, поликапролактон или полимолочно-ко-гликолевая кислота (PLGA) и многих других. Известно, что конъюгированные с фолиевой кислотой и ТФФ полиглицеринадипинатовые наночастицы могут двукратно увеличивать активность противоопухолевых препаратов [60]. Система двойного назначения из полилактид-полиэтиленгликоль-2-(3-((S)-5-амино-1- карбокси-ипентил)-уреидо) пентандиоата и трифенилфосфония (PLA-PEG-ACU-

РА/TPP) позволяет совместно доставлять противоопухолевые препараты ингенол-3-ангелат и доксорубин для лечения рака предстательной железы [61]. Такие наномедицинские препараты могут связываться с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), активируя сильный противоопухолевый иммунный ответ, ингибируя рост опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*.



TPP-F127-GA

Синтезировано производное плуроника F127 и гиалуроновой кислоты (GA), образующее в воде полимерные мицеллы, нацеленные на митохондрии, для доставки паклитакселя в клетки рака легкого. Такая система продемонстрировала высокую противоопухолевую эффективность комплекса *in vitro* и *in vivo* в сочетании с низкой токсичностью по отношению к здоровым тканям [62].

Разработана мицеллярная система (GA-TPP), нацеленная на митохондрии, состоящая из конъюгата трифенилфосфина, полиэтиленгликоля и поликапролактона, для направленной доставки гамбогиновой кислоты. Показано, что полученные мицеллы обеспечивают высокую загрузку лекарственного средства, сохраняют стабильность и четко определенную сферическую форму. GA-TPP индуцирует апоптоз опухолевых клеток, ингибируя экспрессию белков, связанных с апоптозом, и стимулируя активность каспаз 3, 7 и 9.

Продemonстрировано повышенное накопление лекарственного средства в митохондриях, вызывающее снижение их мембранного потенциала и высвобождение цитохрома C. Таким образом, мицеллярная система GA-TPP может стать многообещающей стратегией лечения рака легких путем индукции апоптоза через митохондриальный сигнальный путь [63].

Дендримеры

Дендримеры представляют собой наноразмерные сверхразветвленные молекулы, состоящие из

трех слоев полимеров: центрального ядра, разветвленного слоя и концевой функциональной группы (короны). Дендримеры могут имитировать определенные свойства мицелл и липосом, что делает их пригодными для доставки лекарств [64].

Разработана и синтезирована система на основе дендримеров, внешний слой которых модифицирован 3-карбоксипропилтрифенилфосфония бромидом (СТРП) для нацеливания на митохондрии — UCNPs@G4/Ce6/CAT-СТРП. Она может преобразовывать ближний инфракрасный свет в видимый, тем самым индуцируя выработку цитотоксических АФК. Возможность загружать в нее гидрофобный фотосенсибилизатор хлорин е6 (Ce6) и гидрофильную каталазу (CAT) делает ее привлекательной для усиления эффекта ФДТ [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание средств доставки противоопухолевых препаратов в митохондрии является перспективным направлением на пути к появлению новых эффективных лекарственных средств. Более 40 лет депокализованные липофильные катионы исследуют в качестве молекул, способных накапливаться в митохондриях опухолевых клеток [66, 67]. С тех пор описано, разработано и синтезировано множество молекул, селективно направленных на данную органеллу. Многие из этих соединений демонстрируют значительный противоопухолевый эффект в экспериментах *in vitro*. Несмотря

ря на известные достоинства, не во многих исследованиях изучалась активность ДЛК *in vivo* и их эффективность в клинических испытаниях. В будущем все еще предстоит выяснить, как подобные вещества действуют в условиях функционирующей иммунной системы. Поскольку данное направление стремительно развивается, а большое количество многообещающих кандидатов находится в разработке, можно предположить успешное внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов на основе некоторых из них.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соответствие принципам этики. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reichert A.S., Neupert W. 2004. Mitochondriomics or what makes us breathe. *Trends in genetics*. **20** (11), 555–562. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.08.012>
2. Cho H., Cho Y.Y., Shim M.S., Lee J.Y., Lee H.S., Kang H.C. 2020. Mitochondria-targeted drug delivery in cancers. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **1866** (8), 165808. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165808>
3. Buchke S., Sharma M., Bora A., Relekar M., Bhanu P., Kumar J. 2022. Mitochondria-targeted, nanoparticle-based drug-delivery systems: Therapeutics for mitochondrial disorders. *Life (Basel)*. **12** (5), 657. <https://doi.org/10.3390/life12050657>
4. Nelson D.L., Cox M.M. 2021. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Bloomsbury Academic. 1260 p.
5. Рем К.-Г., Кельман Я. 2021. *Наглядная биохимия*. М.: Бином, Лаборатория знаний. 512 с.
6. Bleck C.K.E., Kim, Y., Willingham, T.B., Glancy, B. 2018. Subcellular connectomic analyses of energy networks in striated muscle. *Nat. Commun.* **9**, 5111.
7. Valente A.J., Fonseca J., Moradi F., Foran G., Neca-kov A., Stuart J.A. 2019. Quantification of mitochondrial network characteristics in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1158**, 183–196. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8367-0_10
8. Белякович А.Г. 1990. *Изучение митохондрий и бактерий с помощью соли тетразолия п-НТФ*. ОНТИ НЦБИ АН СССР. 232 с.
9. Tait S.W., Green D.R. 2013. Mitochondrial regulation of cell death. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **5** (9), a008706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008706>
10. S Allemailem K., Almatroudi A., Alsahli M.A., Aljagh-wani A., M. El-Kady A., Rahmani A.H., Khan A.A. 2021. Novel strategies for disrupting cancer-cell functions with mitochondria-targeted antitumor drug-load-ed nanoformulations. *Int. J. Nanomedicine*. **16**, 3907–3936. <https://doi.org/10.2147/IJN.S303832>
11. Dong L., Neuzil J. 2019. Targeting mitochondria as an anticancer strategy. *Cancer Commun. (Lond)*. **39** (1), 1–3. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0412-6>
12. Reddy M.S., Bhattacharjee D., Jain N. 2022. Plk1 regulates mutant IDH1 enzyme activity and mutant IDH2 ubiquitination in mitosis. *Cell. Signalling*. **92**, 110279. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110279>
13. Hanaford A.R., Alt J., Rais R., Wang S.Z., Kaur H., Thorek D.L.J., Eberhart C.G., Slusher B.S., Martin A.M., Raabe E.H. 2019. Orally bioavailable glutamine antagonist prodrug JHU-083 penetrates mouse brain and suppresses the growth of MYC-driven medulloblastoma. *Transl. Oncol.* **12** (10), 1314–1322. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.05.013>
14. Li Q., Zhong X., Yao W., Yu J., Wang C., Li Z., Lai S., Qu F., Fu X., Huang X., Zhang D., Liu Y., Li H. 2022. Inhibitor of glutamine metabolism V9302 promotes ROS-induced autophagic degradation of B7H3 to enhance antitumor immunity. *J. Biol. Chem.* **298** (4), 101753. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101753>
15. Cao K., Riley J.S., Heilig R., Montes-Gómez A.E., Vringer E., Berthenet K., Cloix C., Elmasry Y., Spiller D.G., Ichim G., Campbell K.J., Gilmore A.P., Tait S.W.G. 2022. Mitochondrial dynamics regulate genome stability via control of caspase-dependent DNA damage. *Dev. Cell*. **57** (10), 1211–1225. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.03.019>
16. Forrest M.D. 2015. Why cancer cells have a more hyperpolarised mitochondrial membrane potential and emergent prospects for therapy. *BioRxiv*. **025197**. <https://doi.org/10.1101/025197>
17. Weiner-Gorzel K., Murphy M. 2021. Mitochondrial dynamics, a new therapeutic target for triple negative breast cancer. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Reviews on Cancer*. **1875** (2), 188518. <https://doi.org/10.1016/j.bbcanc.2021.188518>
18. Bae Y., Jung M.K., Song S.J., Green E.S., Lee S., Park H.S., Jeong S.H., Han J., Mun J.Y., Ko K.S., Choi J.S. 2017. Functional nanosome for enhanced mitochondria-targeted gene delivery and expression. *Mitochondrion*. **37**, 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.06.005>
19. Zielonka J., Joseph J., Sikora A., Hardy M., Ouari O., Vasquez-Vivar J., Cheng G., Lopez M., Kalyanaraman B. 2017. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem. Rev.* **117** (15), 10043–10120. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00042>
20. Murphy M.P. 1997. Selective targeting of bioactive compounds to mitochondria. *Trends Biotech.* **15** (8), 326–330. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01068-8](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01068-8)
21. Burns R.J., Smith R.A.J., Murphy M.P. 1995. Synthesis and characterization of thiobutyltriphenylphosphonium bromide, a novel thiol reagent targeted to the mitochondrial matrix. *Arch. Biochem. Biophys.* **322** (1),

- 60–68.
<https://doi.org/10.1006/abbi.1995.1436>
22. Burns R.J., Murphy M.P. 1997. Labeling of mitochondrial proteins in living cells by the thiol probe thiobutyl-triphenylphosphonium bromide. *Arch. Biochem. Biophys.* **339** (1), 33–39.
<https://doi.org/10.1006/abbi.1996.9861>
 23. Smith R.A., Porteous C.M., Gane A.M., Murphy M.P. 2003. Delivery of bioactive molecules to mitochondria in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **100** (9), 5407–5412.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0931245100>
 24. Su Y., Tu Y., Lin H., Wang M.M., Zhang G.D., Yang J., Liu H.K., Su Z. 2022. Mitochondria-targeted Pt (IV) prodrugs conjugated with an aggregation-induced emission luminogen against breast cancer cells by dual modulation of apoptosis and autophagy inhibition. *J. Inorg. Biochem.* **226**, 111653.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111653>
 25. Huang M., Myers C.R., Wang Y., You M. 2021. Mitochondria as a novel target for cancer chemoprevention: Emergence of mitochondrial-targeting agents. *Cancer Prev. Res.* **14** (3), 285–306.
<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0425>
 26. Bailly C. 2021. Medicinal applications and molecular targets of dequalinium chloride. *Biochem. Pharmacol.* **186**, 114467.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114467>
 27. Shi M., Zhang J., Li X., Pan S., Li J., Yang C., Hu H., Qiao M., Chen D., Zhao X. 2018. Mitochondria-targeted delivery of doxorubicin to enhance antitumor activity with HER-2 peptide-mediated multifunctional pH-sensitive DQAsomes. *Int. J. Nanomedicine.* **13**, 4209–4226.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S163858>
 28. Bailly C. 2021. Medicinal applications and molecular targets of dequalinium chloride. *Biochem. Pharmacol.* **186**, 114467.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114467>
 29. Mallick S., Thuy L.T., Lee S., Park J.I., Choi J.S. 2018. Liposomes containing cholesterol and mitochondria-penetrating peptide (MPP) for targeted delivery of antimycin A to A549 cells. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* **161**, 356–364.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.10.052>
 30. Somsri S., Mungthin M., Klubthawee N., Adisakwatana P., Hanpithakpong W., Aunpad R.A. 2021. Mitochondria-penetrating peptide exerts potent anti-plasmodium activity and localizes at parasites' mitochondria. *Antibiotics (Basel).* **10** (12), 1560.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10121560>
 31. Szeto H.H. 2006. Cell-permeable, mitochondrial-targeted, peptide antioxidants. *The AAPS J.* **8** (2), E277–E283.
<https://doi.org/10.1007/BF02854898>
 32. Szeto H.H., Schiller P.W. 2011. Novel therapies targeting inner mitochondrial membrane—from discovery to clinical development. *Pharm Res.* **28** (11), 2669–2679.
<https://doi.org/10.1007/s11095-011-0476-8>
 33. Haftcheshmeh S.M., Jaafari M.R., Mashreghi M., Mehrabian A., Alavizadeh S.H., Zamani P., Zarqi J., Darvishi M.H., Gheybi F. 2021. Liposomal doxorubicin targeting mitochondria: A novel formulation to enhance anti-tumor effects of Doxil® in vitro and in vivo. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* **62**, 102351.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102351>
 34. Bae Y., Kim G., Jessa F., Ko K.S., Han J. 2022. Gallic acid-mitochondria targeting sequence-H3R9 induces mitochondria-targeted cytoprotection. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **26**, 15–24.
<https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.1.15>
 35. Tee T.T., Cheah Y.H., Hawariah L.P. 2007. F16, a fraction from *Eurycoma longifolia* jack extract, induces apoptosis via a caspase-9-independent manner in MCF-7 cells. *Anticancer Res.* **27** (5A), 3425–3430.
 36. Dubinin M.V., Semenova A.A., Nedopekina D.A., Davletshin E.V., Spivak A.Y., Belosludtsev K.N. 2021. Effect of F16-betulin conjugate on mitochondrial membranes and its role in cell death initiation. *Membranes.* **11** (5), 352.
<https://doi.org/10.3390/membranes11050352>
 37. Dubinin M.V., Semenova A.A., Ilzorkina A.I., Penkov N.V., Nedopekina D.A., Sharapov V.A., Khoro-shavina E.I., Davletshin E.V., Belosludtseva N.V., Spivak A.Y., Belosludtsev K.N. 2021. Mitochondria-targeted prooxidant effects of betulinic acid conjugated with delocalized lipophilic cation F16. *Free Radic. Biol. Med.* **168**, 55–69.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.036>
 38. Watley R.L., Awuah S.G., Bio M., Cantu R., Gobeze H.B., Nesterov V.N., Das S.K., D'Souza F., You Y. 2015. Dual functioning thieno-pyrrole fused BODIPY dyes for NIR optical imaging and photodynamic therapy: Singlet oxygen generation without heavy halogen atom assistance. *Chem. Asian J.* **10**, 1335–1343.
<https://doi.org/10.1002/asia.201500140>
 39. Belosludtsev K.N., Ilzorkina A.I., Belosludtseva N.V., Sharapov V.A., Penkov N.V., Serov D.A., Karagyaur M.N., Nedopekina D.A., Davletshin E.V., Solovieva M.E., Spivak A.Y., Kuzmina U.S., Vakhitova Y.V., Akatov V.S., Dubinin M.V. 2022. Comparative study of cytotoxic and membranotropic properties of betulinic acid-F16 conjugate on breast adenocarcinoma cells (MCF-7) and primary human fibroblasts. *Biomedicines.* **10** (11), 2903.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10112903>
 40. Zhang D., Wen L., Huang R., Wang H., Hu X., Xing D. 2018. Mitochondrial specific photodynamic therapy by rare-earth nanoparticles mediated near-infrared graphene quantum dots. *Biomaterials.* **153**, 14–26.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.034>
 41. Khailova L.S., Silachev D.N., Rokitskaya T.I., Avetisyan A.V., Lyamsaev K.G., Severina I.I., Il'yasova T.M., Gulyaev M.V., Dedukhova V.I., Trendeleva T.A., Plotnikov E.Y., Zvyagilskaya R.A., Chernyak B.V., Zorov D.B., Antonenko Y.N., Skulachev V.P. 2014. A short-chain alkyl derivative of Rhodamine 19 acts as a mild uncoupler of mitochondria and a neuroprotector. *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) – Bioenerget.* **1837** (10), 1739–1747.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2014.07.006>
 42. Lei E.K., Kelley S.O. 2017. Delivery and release of small-molecule probes in mitochondria using traceless linkers. *J. Amer. Chem. Soc.* **139** (28), 9455–9458.
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b04415>

43. Ripcke J., Zarse K., Ristow M., Birringer M. 2009. Small-molecule targeting of the mitochondrial compartment with an endogenously cleaved reversible tag. *ChemBioChem*. **10**(10), 1689–1696. <https://doi.org/10.1002/cbic.200900159>
44. Pathak R.K., Marrache S., Harn D.A., Dhar S. 2014. Mito-DCA: A mitochondria targeted molecular scaffold for efficacious delivery of metabolic modulator dichloroacetate. *ACS Chem. Biol.* **9** (5), 1178–1187. <https://doi.org/10.1021/cb400944y>
45. Battogtokh G., Choi Y.S., Kang D.S., Park S.J., Shim M.S., Huh K.M., Kang H.C. 2018. Mitochondria-targeting drug conjugates for cytotoxic, anti-oxidizing and sensing purposes: current strategies and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **8** (6), 862–880. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.006>
46. Dubinin M.V., Semenova A.A., Ilzorkina A.I., Penkov N.V., Nedopekina D.A., Sharapov V.A., Khoro-shavina E.I., Davletshin E.V., Belosludtseva N.V., Spivak A.Yu., Belosludtsev K.N. 2021. Mitochondria-targeted prooxidant effects of betulinic acid conjugated with delocalized lipophilic cation F1. *Free Radical Biol. and Medicine*. **168**, 55–69. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.036>
47. Mojarad-Jabali S., Farshbaf M., Walker P.R., Hemmati S., Fatahi Y., Zakeri-Milani P., Sarfraz M., Valizadeh H. 2021. An update on actively targeted liposomes in advanced drug delivery to glioma. *Int. J. Pharmaceutics*. **602**, 120645. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120645>
48. Turetskiy E.A., Koloskova O.O., Nosova A.S., Shilovskiy I.P., Sebyakin Y.L., Khaitov M.R. 2017. Physicochemical properties of lipopeptide-based liposomes and their complexes with siRNA. *Biomed. Khim.* **63** (5), 472–475. Russian. <https://doi.org/10.18097/PBMC20176305472>
49. Liu P., Chen G., Zhang J. 2022. A review of liposomes as a drug delivery system: Current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules*. **27** (4), 1372. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>
50. Yamada Y., Akita H., Kamiya H., Kogure K., Yamamoto T., Shinohara Y., Yamashita K., Kobayashi H., Kikuchi H., Harashima H. 2008. MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochim. et Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes*. **1778** (2), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.11.002>
51. Yamada Y., Nakamura K., Abe J., Hyodo M., Haga S., Ozaki M., Harashima H. 2015. Mitochondrial delivery of coenzyme Q10 via systemic administration using a MITO-Porter prevents ischemia/reperfusion injury in the mouse liver. *J. Control. Release*. **213**, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.06.037>
52. Yamada Y., Tabata M., Yasuzaki Y., Nomura M., Shibata A., Ibayashi Y., Taniguchi Y., Sasaki S., Harashima H. 2014. A nanocarrier system for the delivery of nucleic acids targeted to a pancreatic beta cell line. *Biomaterials*. **35** (24), 6430–6438. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.017>
53. Yamada Y., Maruyama M., Kita T., Usami S.I., Kitajiri S.I., Harashima H. 2020. The use of a MITO-Porter to deliver exogenous therapeutic RNA to a mitochondrial disease's cell with a A1555G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene results in an increase in mitochondrial respiratory activity. *Mitochondrion*. **55**, 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.09.008>
54. Lu J., Li R., Mu B., Peng Y., Zhao Y., Shi Y., Guo L., Hai L., Wu Y. 2022. Multiple targeted doxorubicin-liposomes modified with p-hydroxybenzoic acid and triphenylphosphonium to synergistically treat glioma. *Eur. J. Med. Chem.* **230**, 114093. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114093>
55. Thomas A.P., Lee A.J., Palanikumar L., Jana B., Kim K., Kim S., Ok H., Seol J., Kim D., Kang B.H., Ryu J.H. 2019. Mitochondrial heat shock protein-guided photodynamic therapy. *Chem. Commun. (Camb.)*. **55** (84), 12631–12634. <https://doi.org/10.1039/c9cc06411g>
56. Jiang L., Zhou S., Zhang X., Li C., Ji S., Mao H., Jiang X. 2021. Mitochondrion-specific dendritic lipopeptide liposomes for targeted sub-cellular delivery. *Nature Comm.* **12**, 2390. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22594-2>
57. Cao Z., Zhu W., Wang W., Zhang C., Xu M., Liu J., Feng S.T., Jiang Q., Xie X. 2014. Stable cerasomes for simultaneous drug delivery and magnetic resonance imaging. *Int. J. Nanomedicine*. **9**, 5103–5116. <https://doi.org/10.2147/IJN.S66919>
58. Gileva A., Sarychev G., Kondrya U., Mironova M., Sapach A., Selina O., Budanova U., Burov S., Sebyakin Y., Markvicheva E. 2019. Lipoamino acid-based cerasomes for doxorubicin delivery: Preparation and in vitro evaluation. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **100**, 724–734. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.111>
59. Wang Y., Wang B., Liao H., Song X., Wu H., Wang H., Shen H., Ma X., Tan M. 2015. Liposomal nanohybrid cerasomes for mitochondria-targeted drug delivery. *J. Mater. Chem. B*. **3** (36), 7291–7299. <https://doi.org/10.1039/c5tb01197c>
60. Damrongrak K., Kloysawat K., Bunsupa S., Sakchasri K., Wongrakpanich A., Taresco V., Cuzzucoli Crucitti V., Garnett M.C., Suksiriworapong J. 2022. Delivery of acetogenin-enriched *Annona muricata* Linn leaf extract by folic acid-conjugated and triphenylphosphonium-conjugated poly (glycerol adipate) nanoparticles to enhance toxicity against ovarian cancer cells. *Int. J. Pharm.* **618**, 121636. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121636>
61. Wang Z., Sun C., Wu H., Xie J., Zhang T., Li Y., Xu X., Wang P., Wang C. 2021. Cascade targeting codelivery of ingenol-3-angelate and doxorubicin for enhancing cancer chemioimmunotherapy through synergistic effects in prostate cancer. *Mater. Today Bio.* **13**, 100189. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100189>
62. Wang H., Zhang F., Wen H., Shi W., Huang Q., Huang Y., Xie J., Li P., Chen J., Qin L., Zhou Y. 2020. Tumor- and mitochondria-targeted nanoparticles eradicate drug resistant lung cancer through mitochon-

- drial pathway of apoptosis. *J. Nanobiotechnol.* **18** (1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0562-3>
63. Xu Y., Wang S., Chan H.F., Liu Y., Li H., He C., Li Z., Chen M. 2017. Triphenylphosphonium-modified poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) micelles for mitochondria-targeted gambogic acid delivery. *Int. J. Pharm.* **522** (1–2), 21–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.064>
 64. Wang J., Li B., Qiu L., Qiao X., Yang H. 2022. Dendrimer-based drug delivery systems: History, challenges, and latest developments. *J. Biol. Eng.* **16** (1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00298-5>
 65. Liang S., Sun C., Yang P., Ma P., Huang S., Cheng Z., Yu X., Lin J. 2020. Core-shell structured upconversion nanocrystal-dendrimer composite as a carrier for mitochondria targeting and catalase enhanced anti-cancer photodynamic therapy. *Biomaterials.* **240**, 119850. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119850>
 66. Johnson L.V., Walsh M.L., Chen L.B. 1980. Localization of mitochondria in living cells with rhodamine 123. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **77** (2), 990–994. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.2.990>
 67. Summerhayes I.C., Lampidis T.J., Bernal S.D., Nadakavukaren J.J., Nadakavukaren K.K., Shepherd E.L., Chen L.B. 1982. Unusual retention of rhodamine 123 by mitochondria in muscle and carcinoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **79** (17), 5292–5296. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.17.5292>

Membrane-Active Mitochondria-Targeted Antitumor Agents and Drug Delivery Systems

A. P. Sadikov¹, Z. G. Denieva², U. A. Budanova^{1, *}, Yu. L. Sebyakin¹

¹MIREA – Russian Technology University (Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology), Moscow, 119571 Russia

²Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

*e-mail: c-221@yandex.ru

Mitochondria are “power stations” of cells. Without them the normal functioning of a living cell is impossible. This organelle is an attractive target for antitumor therapy because of the variety of processes in which mitochondria are involved and the differences between mitochondria in healthy and tumor cells. In this review, various approaches to the development of diagnostic and therapeutic agents selectively directed to the mitochondria of tumor cells are described. The main mitochondrial vector ligands, their conjugation with known antitumor drugs, as well as their combination with common drug delivery systems are described.

Keywords: mitochondria, nanoparticles, delocalized cations, anticancer agents