



УДК 616-006.484.04

## АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ К КЛЕТКАМ МУЛЬТИФОРМНОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ

© 2021 г. Т. И. Шлапакова\*, Е. Е. Тягунова\*.,#, Р. К. Костин\*, Д. А. Данилова\*\*

\* Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

\*\* ФГАОУВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ), Россия, 603950 Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23

Поступила в редакцию 23.04.2020 г.

После доработки 30.04.2020 г.

Принята к публикации 02.05.2020 г.

В настоящее время распространенность опухолей головного мозга увеличивается, а их клиническая картина отягается все более серьезными осложнениями. По данным Всемирной организации здравоохранения, мультиформная глиобластома (ГБМ) относится к числу наиболее распространенных агрессивных, сложно прогнозируемых опухолей головного мозга, при этом большинство случаев носят спорадический характер и не имеют генетической предрасположенности. Поскольку полного излечения хирургическим путем достичь невозможно, а наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) значительно осложняет проникновение и накопление химиотерапевтических препаратов в клетках глиобластомы, что приводит к неудовлетворительному терапевтическому эффекту, современная медицина требует различных подходов к доставке лекарств в ЦНС. Наибольшую актуальность приобретает векторная доставка противоопухолевых препаратов, а также применение различных препаратов, изменяющих проницаемость ГЭБ для облегчения прохождения противоопухолевых препаратов и их большего специфического накопления в опухолевых клетках. Обратимое кратковременное размыкание плотных соединений в эндотелиальных клетках головного мозга и влияние на работу активных оттоковых транспортных систем, представленных АТФ-связывающими кассетными транспортерами, используются для доставки в мозг лекарств, нацеленных на борьбу с мультиформной ГБМ. Особенно перспективное направление в этой области – разработка препаратов, не нарушающих целостность ГЭБ и не требующих введения дополнительных лекарственных средств для улучшения своего действия и проницаемости. Наночастицы с активной доставкой более эффективны, чем пассивно направленные наночастицы. Препараты, индуцирующие изменение проницаемости ГЭБ для различных наночастиц и других противоопухолевых препаратов, весьма эффективны, но имеют ряд недостатков и могут приводить к развитию осложнений. Поэтому перед применением таких препаратов стоит сначала оценить все риски, контролируемость данного процесса, эффективность действия препаратов-ингибиторов осуществляющихся реакций. Более безопасной и эффективной считается активная направленная доставка препарата, при которой используется прикрепление сайт-специфических лигандов к поверхности наночастиц.

*Ключевые слова:* глиобластома, плотные соединения, ГЭБ, гематоэнцефалический барьер, EPR-эффект, ABC-транспортеры, векторная доставка лекарств, адресная терапия, наночастицы

DOI: 10.31857/S0132342321020251

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность опухолей головного мозга увеличивается, а их клиническая картина отягается все более серьезными осложнениями. Мультиформная ГБМ относится к числу наиболее распространенных видов опухо-

лей – по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на ее долю приходится до 52% первичных опухолей мозга и до 20% всех внутричерепных опухолей. Мультиформная ГБМ – одна из наиболее агрессивных, сложно прогнозируемых опухолей мозга, большинство случаев носят спорадический характер и не имеют генетической предрасположенности [1]. К тому же подавляющее большинство противоопухолевых препаратов обладает крайне низкой биодоступностью, в связи с чем к клеткам ГБМ попадает уменьшенная доза препарата по сравнению с введенной.

Сокращения: EPR-эффект – эффект повышенной проницаемости и удержания; TIL – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (tumor-infiltrating lymphocytes), ГБМ – глиобластома; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

# Автор для связи: (тел.: +7 (977) 623-15-11; e-mail: katerina.tyagunova@yandex.ru).

Это усложняет разработку новых препаратов, снижает эффективность уже известных лекарственных средств. Поэтому в последнее время становятся все более востребованными препараты с векторной доставкой.

В данной статье мы рассмотрим различные варианты доставки противоопухолевых препаратов к глиобластоме (ГБМ), проанализируем их сильные и слабые стороны.

## МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ

При изучении особенностей адресной доставки препаратов к клеткам ГБМ и химиотерапевтической индукции изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для лучшего проникновения лекарственных средств были проанализированы опубликованные статьи из баз данных Elsevier, NCBI MedLine, Scopus, Scholar.Google, Embase, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и RSCI. Для поиска англоязычных статей использовали следующие ключевые слова: “glioblastoma”, “targeted therapy”, “tight junctions”, “TJs”, “BBB”, “blood brain barrier”, “case report”, “targeted drug delivery”, “EPR-effect”, “statistics”, “ABC-transporters”, “chitosan nanoparticles”, “NPs”, “nanoparticles drug”. Для поиска русскоязычных статей были использованы следующие ключевые слова: “глиобластома”, “клинический случай”. Оценку приемлемости англо- и русскоязычных оригинальных источников осуществляли в несколько этапов: просматривали заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи, затем осуществляли дополнительный поиск источников, указанных в выбранных статьях. Были исключены статьи, включающие оригинальные исследования на небольших группах пациентов (или подопытных животных), статьи, в которых были приведены предварительные результаты исследований или дублировались результаты предыдущих исследований.

## ОСОБЕННОСТИ ВЕКТОРНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Поскольку в настоящее время опухоли головного мозга весьма распространены, и с каждым годом клиническая картина онкологических заболеваний становится все тяжелее [2], наибольшую актуальность приобретает векторная доставка противоопухолевых препаратов. Преимущества их использования неоспоримы [3]:

1) появляется возможность использовать очень агрессивные препараты с наименьшим вредом для организма, т.к. доза лекарства в разы меньше [4];

2) снижается токсичность терапии [5], следовательно, улучшается переносимость такой тера-

пии [6], поскольку препарат доставляется направленно к опухоли, значительно снижается его негативное воздействие на другие ткани организма;

3) отмечается высокая селективность противоопухолевых препаратов, достигаемая за счет направленного транспорта к клеткам-мишеням с помощью белковых векторов [7, 8].

Данный метод доставки препарата к мишени основан на ковалентном присоединении к препарату белкового вектора, помогающего доставить данный конъюгат в клетку с помощью рецепторопосредованного эндоцитоза.

В этой обзорной статье мы сконцентрировали внимание на векторной доставке лекарств к клеткам мультиформной ГБМ – одной из наиболее распространенных опухолей головного мозга [9], ненаправленная доставка препаратов к которой значительно затруднена [10, 11], значит, адресная доставка химиопрепаратов могла бы помочь решить ряд проблем.

## ВЕКТОРНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ К КЛЕТКАМ ГБМ

Действительно, одна из самых актуальных проблем лечения мультиформных ГБМ – относительно плохая биодоступность и большие дозы используемого препарата [12, 13]. Поэтому наночастицы, обладающие активной или пассивной направленной доставкой, считаются одной из наиболее эффективных систем доставки лекарств [14, 15]. Пассивно направленные препараты доставляются посредством EPR-эффекта – эффекта повышенной проницаемости и удержания, при котором молекулы определенных размеров (обычно липосомы, наночастицы и макромолекулярные препараты) накапливаются в опухолевой ткани больше, чем в нормальных тканях. Таким образом, данный метод учитывает и использует такие особенности опухоли, как высокая плотность сосудов, хорошо развитая сосудистая сеть, неэффективный лимфодренаж, а также уникальные свойства самих наночастиц: их размер и форму, характеристики их поверхности, т.к. они оказывают влияние на EPR-эффект [16, 17].

Однако у пассивного направленного действия есть и существенные недостатки [18]: EPR-эффект зависит от диффузии лекарств, однако лишь немногие препараты могут эффективно диффундировать через клеточные мембраны. Диффузия лекарств в опухолях головного мозга часто нарушается из-за того, что они обладают относительно слабым EPR-эффектом, обусловленным плотным матриксом головного мозга; повышение давления интерстициальной (межклеточной) жидкости в опухоли вследствие неэффективного лимфодренажа приводит к накоплению в опухоли более крупных частиц и диффузии более мелких.

Поэтому при внутривенном введении ~95% наночастиц с пассивной системой адресной доставки неспецифически накапливается в других органах и не достигает опухоли [14, 16].

Есть еще как минимум один нейропротекторный барьер для проникновения таких препаратов к опухолевым клеткам головного мозга – это ГЭБ [17]. В связи с этим пассивно направленные препараты не могут в достаточном количестве достигнуть опухолевых инвазивных клеток, а EPR-эффект оказывается слишком слабым вблизи инфильтрирующих опухолевых клеток [19–21]. К тому же гематоэнцефалический опухолевый барьер тоже предотвращает попадание лекарств в опухолевую массу, особенно при высокой активности TIL-клеток (tumor-infiltrating lymphocytes; лимфоциты, инфильтрующие опухоль), тем самым способствуя устойчивости к химиотерапии и рецидиву заболевания [22, 23].

### РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПРЕОДОЛЕНИЕМ ГЭБ

Относительно недавно был разработан новый метод доставки химиопрепаратов к опухолевым клеткам с преодолением ГЭБ. Он заключается в обратимом и кратковременном размыкании плотных соединений в эндотелиальных клетках головного мозга. Стимулы этого процесса могут быть различными: химическими (маннит), биологическими (гистамин и брадикинин), физическими (ультразвук и электромагнитные волны). Принцип их действия, соответственно, тоже отличается [24, 25]. Например, маннит уменьшает объем эндотелиальных клеток головного мозга, обезжывая их, тем самым изменяя их форму и открывая плотные соединения на несколько часов. А брадикинин действует на  $\beta_2$ -рецепторы эндотелиальных клеток головного мозга, что приводит к нарушению целостности плотных соединений и, соответственно, увеличению проницаемости ГЭБ для лекарственных средств [15]. К тому же поверхностно активные вещества, полисорбат 80 и додецилсульфат натрия, тоже могут разрушать плотные соединения [14, 15].

Однако применение этого метода ограничено рядом факторов: 1) высокая токсичность; 2) нарушение нейропротекторной функции ГЭБ; 3) нарушение целостности ГЭБ недостаточно для достижения значительного результата у пациентов с мультиформной ГБМ, т.к. лекарствам все еще необходимо преодолевать другие физиологические барьеры (например, паренхиму мозга) для достижения клеток-мишеней [14]; 4) ненаправленность действия [15].

Важную роль в защите ГЭБ от проникновения через него противоопухолевых препаратов игра-

ют активные оттоковые транспортные системы, представленные АТФ-связывающими кассетными транспортерами (ABC-transporters) [26]. Противораковые препараты – это субстраты для эффлюкс-переносчиков, ограничивающих проникновение лекарственных веществ к опухолевым клеткам. Поэтому разрабатываются новые способы увеличения количества препарата, проникающего к клеткам мозга (не нарушая целостности ГЭБ), к которым относятся блокировка оттока и блокировка транспортеров оттока [15].

Однако специфические ингибиторы эффлюкс-переносчиков также имеют ряд недостатков: недостаточная степень ингибирования, неконтролируемая степень ингибирования, повышенная проницаемость ГЭБ после ингибирования, увеличивающая проникновение токсических элементов в мозг. До сих пор в клинических испытаниях ингибиторов эффлюкс-переносчиков не выявлено статистически значимых результатов. Поэтому перед применением нужно учесть требуемый уровень ингибирования и общую безопасность этой терапевтической стратегии, необходимо найти наиболее подходящую комбинацию “лекарственное средство – ингибитор” в соответствии с тканью-мишенью [27, 28].

Для повышения селективности поглощения и накопления применяется активная направленная доставка препарата, при которой используется прикрепление сайт-специфических лигандов к поверхности наночастиц. Аффиные лиганды (антитела, пептиды или аптамеры) связываются на поверхности клеток-мишеней с антигенами или рецепторами, которые сверхэкспрессируются опухолевыми клетками и не экспрессируются здоровыми клетками. Сайт-специфическое связывание лигандов приводит к интернализации наночастиц посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и тем самым усиливает терапевтические эффекты. Однако основная группа наночастиц разрабатывается без непосредственного изменения характеристик сайта связывания рецептора [12, 14, 17]. Интересно отметить, что при систематическом введении наночастицы обычно образуют слой в виде “короны”. Это обусловлено циркуляцией в биологических жидкостях организма белков, пептидов и других клеточных веществ, которые адсорбируются на поверхности наночастиц, обычно изменяя их первоначальные физико-химические свойства и придавая им новую биологическую идентичность, влияя на поглощение наночастиц клетками, время циркуляции и биодоступность [29, 30].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применяются различные способы доставки химиопрепаратов к клеткам ГБМ. Наночастицы с активной доставкой более эффективны, чем пассивно направленные наночастицы.

Препараты, индуцирующие изменение проницаемости ГЭБ для различных наночастиц и других противоопухолевых препаратов, весьма эффективны, но имеют ряд недостатков и могут приводить к развитию осложнений, потому перед применением данных препаратов стоит сначала оценить все риски, контролируемость данного процесса, эффективность действия препаратов-ингибиторов осуществляющихся реакций. Более безопасной и эффективной считается активная направленная доставка препарата, при которой используется прикрепление сайт-специфических лигандов к поверхности наночастиц.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы Е.Е. Тягунова и Р.К. Костин внесли равноценный вклад в работу, равный вкладу первого автора.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.* // *Acta Neuropathol.* 2007. V. 114. P. 97–109.
2. *Wu W., Zhong D., Zhao Z., Wang W., Li J., Zhang W.* // *World J. Surg. Oncol.* 2017. V. 15. P. 231. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1300-7>
3. *Miranda A., Blanco-Prieto M.J., Sousa J., Pais A., Vitorino C.* // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 531. P. 389–410. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.049>
4. *Touat M., Idbah A., Sanson, M., Ligon K.L.* // *Ann. Oncol.* 2017. V. 28. P. 1457–1472. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx106>
5. *Le Rhun E., Preusser M., Roth P., Reardon D.A., van den Bent M., Wen P., Reifemberger G., Weller M.* // *Cancer Treat Rev.* 2019. V. 80. P. 101896. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
6. *Deng S., Liu L., Wang D., Tong D., Zhao G.* // *World Neurosurg.* 2018. V. 110. P. 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.038>
7. *Shamul J.G., Shah S.R., Kim J., Schiapparelli P., Vazquez-Ramos C.A., Lee B.J., Patel K.K., Shin A., Quinones-Hinojosa A., Green J.J.* // *Int. J. Nanomedicine.* 2019. V. 14. P. 10047–10060. <https://doi.org/10.2147/IJN.S231167>
8. *Goryaynov S.A., Gol'dberg M.F., Golanov A.V., Zolotova S.V., Shishkina L.V., Ryzhova M.V., Pitshelauri D.I., Zhukov V.Yu., Usachev D.Yu., Belyaev A.Yu., Kondrashov A.V., Shurkhay V.A., Potapov A.A.* // *Zh. Vopr. Neurokhir. im. N.N. Burdenko.* 2017. V. 81. P. 5–16. <https://doi.org/10.17116/neiro20178135-16>
9. *Liu Y., Hao S., Yu L., Gao Z.Z.* // *World J. Surg. Oncol.* 2015. V. 13. P. 142. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0558-x>
10. *Moraes F.Y., Lo A., Morgan E.R., Millar B.A., Shultz D.B., Maurice C., Harlos C., Kongkham P., Bernstein M., Zadeh G., Laperriere N., Mason W., Berlin A.* // *Can. J. Neurol. Sci.* 2018. V. 45. P. 199–205. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.278>
11. *Chanchotisation A., Xiong J., Yu J., Chu S.* // *World Neurosurg.* 2019. V. 122. P. 573–576. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.113>
12. *Wang K., Kievit F.M., Jeon M., Silber J.R., Ellenbogen R.G., Zhang M.* // *Adv. Healthc. Mater.* 2015. V. 4. P. 2719–2726. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500563>
13. *Whittle J.R., Lickliter J.D., Gan H.K., Scott A.M., Simes J., Solomon B.J., MacDiarmid J.A., Brahmabhatt H., Rosenthal M.A.* // *J. Clin. Neurosci.* 2015. V. 22. P. 1889–1894. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.06.005>
14. *Wu M., Fan Y., Lv S., Xiao B., Ye M., Zhu X.* // *Drug Deliv.* 2016. V. 23. P. 2720–2725.
15. *Zhan C., Li B., Hu L., Wei X., Feng L., Fu W., Lu W.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2011. V. 50. P. 5482–5485. <https://doi.org/10.1002/anie.201100875>
16. *Zhang B., Zhang Y., Liao Z., Jiang T., Zhao J., Tuo Y., She X., Shen S., Chen J., Zhang Q., Jiang X., Hu Y., Pang Z.* // *Biomaterials.* 2015. V. 36. P. 98–109.
17. *Zhang H., Zhang W., Zhou Y., Jiang Y., Li S.* // *Transl. Oncol.* 2017. V. 10. P. 229–240. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.12.011>
18. *Raucher D., Dragojevic S., Ryu J.* // *Front. Oncol.* 2018. V. 8. P. 624. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00624>
19. *Beauchesne P., Blonski M., Brissart H.* // *In Vivo.* 2011. V. 25. P. 991–993.
20. *Luthra P.M., Lal N.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. V. 109. P. 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.049>
21. *Madan J., Pandey R.S., Jain V., Katare O.P., Chandra R., Katyal A.* // *Nanomedicine.* 2013. V. 9. P. 492–503. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.10.003>
22. *Zhang L., Habib A.A., Zhao D.* // *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 38693–38706. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9584>
23. *Zou L., Tao Y., Payne G., Do L., Thomas T., Rodriguez J., Dou H.* // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 6564–6578. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14169>
24. *Wen L., Tan Y., Dai S., Zhu Y., Meng T., Yang X., Liu Y., Liu X., Yuan H., Hu F.* // *Drug Deliv.* 2017. V. 24. P. 1843–1855. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1386731>
25. *Chang J., Mancuso M.R., Maier C., Liang X., Yuki K., Yang L., Kwong J.W., Wang J., Rao V., Vallon M., Kossinski C., Zhang J.J., Mah A.T., Xu L., Li L., Gholamin S., Reyes T.F., Li R., Kuhnert F., Han X., Yuan J., Chiou S.H., Bretman A.D., Daly L., Corney D.C., Cheshier S.H., Shortliffe L.D., Wu X., Snyder M., Chan P., Giffard R.G.,*

- Chang H.Y., Andreasson K., Kuo C.J.* // Nat. Med. 2017. V. 23. P. 450–460.  
<https://doi.org/10.1038/nm.4309>
26. *Stoyanov G.S., Dzhenkov D., Ghenev P., Iliev B., Enchev Y., Tonchev A.B.* // Med. Oncol. 2018. V. 35. P. 27.  
<https://doi.org/10.1007/s12032-018-1083-x>
27. *Beier C.P., Schmid C., Gorlia T., Kleinletzenberger C., Beier D., Grauer O., Steinbrecher A., Hirschmann B., Brawanski A., Dietmaier C., Jauch-Worley T., Kölbl O., Pietsch T., Proescholdt M., Rümmele P., Muigg A., Stockhammer G., Hegi M., Bogdahn U., Hau P.* // BMC Cancer. 2009. V. 9. P. 308.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-308>
28. *Qu J., Zhang L., Chen Z., Mao G., Gao Z., Lai X., Zhu X., Zhu J.* // Drug Deliv. 2016. V. 23. P. 3408–3416.
29. *Litofsky N.S., Mix T.C., Baker S.P., Recht L.D., Smith T.W.* // Surg. Neurol. 1998. V. 50. P. 579–585.
30. *Yabar A., Melendez R., Munoz S., Deneo H., Freire J., Dominguez V., Carrasco-Navarro R.M., Diaz M.E., Velarde-Lopez R.E.* // Mol. Clin. Oncol. 2017 V. 6. P. 503–509.  
<https://doi.org/10.3892/mco.2017.1185>

## Targeted Antitumor Drug Delivery to Glioblastoma Multiforme Cells

T. I. Shlapakova\*, E. E. Tyagunova\*<sup>#,</sup>, R. K. Kostin\*, and D. A. Danilova\*\*

<sup>#</sup>Phone: +7 (977) 623-15-11; e-mail: [katerina.tyagunova@yandex.ru](mailto:katerina.tyagunova@yandex.ru)

\* Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

\*\* Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research University of Nizhny Novgorod named after N.I. Lobachevsky, prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Currently, brain tumors are becoming more common and their clinical picture is aggravated by serious complications. According to the statistics of the World Health Organization (WHO) the glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive brain tumor with high invasive capacity, which is difficult to predict, while most cases are sporadic and do not have a genetic predisposition. Since GBM can't be simply eliminated by operation, drug availability to penetrate the blood-brain barrier (BBB) is greatly complicated and the accumulation of chemotherapeutics in GBM is low, the therapeutic effects are poor, there is a strong need in development of various approaches to deliver drugs to CNS. The vector delivery of antitumor drugs is becoming more relevant, as well as various drugs that change the permeability of the BBB to facilitate the passage of antitumor drugs and their greater specific accumulation in tumor cells. The reversible short-term opening of tight junctions in brain endothelial cells and the effect on the functioning of active outflow transport systems represented by ATP-binding cassette transporters have been under serious research focus for the last few years in order to develop the appropriate drug delivery to the brain to treat GBM. A particularly promising direction in this area is the development of drugs that do not violate the integrity of the BBB and do not require the introduction of additional drugs to improve their activity and permeability. Active delivery nanoparticles are more effective than passively directed nanoparticles. Drugs that induce changes in the permeability of the BBB for various nanoparticles and other anticancer drugs are very effective, but they have a number of disadvantages and can cause complications. Therefore, before using these substances, all the risks should be evaluated, the controllability of this process, the effectiveness of the drugs that inhibit ongoing reactions. It is considered safer and more effective to use active targeted drug delivery, which uses the attachment of site-specific ligands to the surface of nanoparticles.

*Keywords: glioblastoma, tight junctions, TJs, blood brain barrier, BBB, EPR-effect, ABC-transporters, targeted drug delivery, targeted therapy, nanoparticles*