



© А.Н. Чернов<sup>1</sup>, Е.В. Прозоренко<sup>2,3</sup>, Н.В. Севян<sup>2,3</sup>, Э.С. Галимова<sup>1,4</sup>,  
М.М. Давыдов<sup>2</sup>, А.А. Митрофанов<sup>3</sup>, Р.И. Глушаков<sup>5,6</sup>

## Влияние пропилтиоурацила на продолжительность жизни крыс с глиомой С6

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© А.Н. Chernov<sup>1</sup>, E.V. Prozorenko<sup>2,3</sup>, N.V. Sevyan<sup>2,3</sup>, E.S. Galimova<sup>1,4</sup>, M.M. Davydov<sup>2</sup>,  
A.A. Mitrofanov<sup>3</sup>, R.I. Glushakov<sup>5,6</sup>

## The Effect of Propylthiouracil on the Life Expectancy of the Rats with C6 Glioma

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>FGAOU I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>FSBI N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup>FGBOU VO Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>6</sup>FGBOU VO St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

**Цель** — изучить влияние тиреостатика пропилтиоурацила (ПТУ) на продолжительность жизни крыс с глиомой С6.

**Материалы и методы.** Моделирование опухоли головного мозга *in vivo* выполняли с помощью внутримозговой стереотаксической имплантации крысам ( $n = 32$ ) клеток глиомы С6. Животных рандомизировали на 2 группы в соотношении 9:7. На крысах экспериментальной группы ( $n = 18$ ) моделировали гипотиреоз путем перорального зондового введения пропилтиоурацила 15 мкл на животное 1 раз в сутки.

**Результаты.** Введение припилтиоурацила достоверно ( $\chi^2 = 16,91$ ,  $p = 0,001$ ) на 63,16 % увеличивает продолжительность жизни крыс ( $n = 18$ ,  $16,0 \pm 2,37$  сут.) по сравнению с контролем ( $n = 14$ ,  $10,0 \pm 4,2$  сут.) и уменьшает риск их летального исхода ( $HR = 0,14$ ,  $0,05-0,38$ ).

**Выводы.** Введение пропилтиоурацила увеличивает продолжительность жизни крыс с глиомой С6 и уменьшает риск летального исхода.

**Aim.** To study the effect of the thyrostatic drug propylthiouracil (PTU) on the life expectancy of rats with C6 glioma.

**Materials and Methods.** *In vivo* brain tumor modeling was performed using intracerebral stereotaxic implantation of C6 glioma cells into rats ( $n = 32$ ). Animals were randomized into two groups with 9:7 ratio. Rats of the experimental group ( $n = 18$ ) were modeled hypothyroidism by oral probe (gavage) administration of propylthiouracil 15  $\mu\text{L}$  per animal once a day.

**Results.** PTU administration significantly ( $\chi^2 = 16.91$ ;  $p = 0.001$ ) by 63.16 % increases the life expectancy of rats ( $n = 18$ ;  $16.0 \pm 2.37$  days) compared to control ( $n = 14$ ;  $10.0 \pm 4.2$  days) and reduces the risk of death ( $HR = 0.14$ ;  $0.05-0.38$ ).

**Conclusion.** PTU administration increases the life expectancy of rats with C6 glioma and reduces the risk of death.

**Ключевые слова:** гипотиреоз; крысы; глиома С6; выживаемость, риск летального исхода; пропилтиоурацил

**Для цитирования:** Чернов А.Н., Прозоренко Е.В., Севян Н.В., Галимова Э.С., Давыдов М.М., Митрофанов А.А., Глушаков Р.И. Влияние пропилтиоурацила на продолжительность жизни крыс с глиомой С6. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 56–61.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-56-61

✉ Контакты: Чернов Александр Николаевич, al.chernov@mail.ru

Несмотря на постоянное совершенствование терапии пациенты с глиобластомой (ГБМ) имеют неблагоприятный прогноз. Медиана их выживаемости после хирургического лечения как единственного метода лечения не превышает 5 мес. [1]. При нерезектабельных ГБМ назначение лекарственной терапии двукратно увеличивает медиану выживаемости пациентов [2].

К настоящему времени накоплены знания, свидетельствующие о том, что гормоны щитовидной железы (ЩЖ) регулируют экспрессию более 100 генов, в т. ч. гена миелина, увеличивая срок жизни олигодендроцитов [3]. Йодотиронины свободно проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [4], а глиальные клетки являются их главной мишенью [5]. Эти гормоны также обуславливают взаимодействие глиальных клеток с белками внеклеточного матрикса (ВКМ) ламинином и фибронектином [6]. Рост ГБМ зависит от тиреоидных гормонов (ТГ) [7]. Высокие уровни гормонов ЩЖ стимулируют миграцию глиальных клеток через механизмы удлинения их актинового цитоскелета путем сохранения в F-форме и взаимодействию с белками ВКМ [5].

**Цель исследования** — изучить влияние тиреостатика пропилтиоурацила (ПТУ) на продолжительность жизни крыс с глиомой С6.

### Материалы и методы

**Экспериментальный дизайн.** Исследование проведено на 32 самках беспородных крыс (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область, РФ) в возрасте  $30 \pm 10$  сут. и массой тела 186–212 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Длительность карантина составляла 14 сут. В течение этого периода проводили осмотр животных (поведение и общее состояние) дважды в день. Лабораторных животных с заболеванием и/или изменением поведения исключали из исследования. После окончания карантина крыс рандомизировали в соотношении 9:7 на основную ( $n = 18$ ) и группу сравнения ( $n = 14$ ). Рандомизацию проводили методом закрытых конвертов.

**Содержание животных.** Питание и содержание крыс соответствовало действующему за-

**Keywords:** hypothyroidism; rats; C6 glioma; survival rate; risk of death; propylthiouracil

**For citation:** Chernov A.N., Prozorenko E.V., Sevyan N.V., Galimova E.S., Davydov M.M., Mitrofanov A.A., Glushakov R.I. The effect of propylthiouracil on the life expectancy of the rats with C6 glioma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 56–61. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-56-61

конодательству и этическим нормам. Каждую группу по 5–6 особей помещали в одинаковые условия содержания со свободным доступом к воде и пище. В воду для питья за трое суток до операции и в течение трех суток после добавляли 2 мг/мл метамизола для анальгезии.

**Модель in vivo глиомы С6.** Для экспериментов использовали клетки крысиной глиомы С6 (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), которые культивировали в среде Дульбекко с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>. После чего клетки глиомы интравентрикулярно трансплантировали 3 крысам, не включенным в исследование. Через 8 сут. после трансплантации у лабораторных животных забирали ликвор и после подбора оптимального количества ( $1 \times 10^7$ ) клеток проводили их инокуляцию в 15 мкл ликвора 32 крысам. С помощью стереотаксической установки проводили внутримозговую имплантацию клеток глиомы С6 крысам ( $n = 32$ ), предварительно анестезированных внутривенной инъекцией золетила. Кожу головы обрабатывали этиловым спиртом и йодом. Трансплантацию глиобластомы проводили через 1,5 мм трепанационное отверстие в теменной кости на 2 мм каудальнее венечного шва и на 2–3 мм латеральнее сагиттального шва черепа. Опухолевые клетки вводили с помощью гамильтоновского шприца со скоростью 3 мкл/мин на глубину 3–4 мм в головной мозг, достигая дна правого бокового желудочка. Для остановки кровотечения при его возникновении использовали раствор перекиси водорода. После завершения операции рану обрабатывали порошком стрептоцида. Края кожной раны сводили вместе и запечатывали с помощью коллодия.

**Модель гипотиреоза.** Крысам экспериментальной группы ( $n = 18$ ) тиреостатик пропилтиоурацил (ПТУ) в дозе  $2,0 \pm 0,15$  мг на 100 г массы животного 1 раз в сут., что соответствовало дозам для индукции экспериментального гипотиреоза у грызунов тяжелой степени тяжести. Оставшиеся лабораторные животные ( $n = 14$ ) являлись группой сравнения. Необходимое количество субстанции ПТУ рассчитывалось после ежедневного взвешивания каждого лабораторного животного и вводилось внутри-

желудочно, предварительно растворив в 2,0 мл индифферентного геля, с помощью атравматического зонда. Лабораторные животные группы сравнения для чистоты эксперимента (создания одинакового стрессового воздействия) получали 2,0 мл индифферентного геля ежедневно. Для индукции гипотиреоза был выбран ПТУ — один из известных тиреостатиков, обладающих свойством дополнительно ингибировать дейодиназу 1-го типа, высокой биобезопасностью и единственный разрешенный к применению в период беременности.

*Оценка продолжительности жизни.* День трансплантации опухоли принимали за нулевой. Предшествующий день гибели считали последним днем жизни животного. Аутопсию проводили в течение 12 ч. после смерти крысы. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) крыс оценивали путем сравнения медиан продолжительности жизни (МПЖ). УПЖ в относительных величинах ( $\pm$  %) рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = (\text{МПЖ}_0 - \text{МПЖ}_c) / \text{МПЖ}_c$$
 где МПЖ<sub>0</sub> — медиана продолжительности жизни крыс экспериментальной группы; МПЖ<sub>c</sub> — медиана продолжительности жизни крыс контрольной группы.

*Статистический анализ.* Статистический анализ данных проводили с помощью Statistica v12, а также в среде Python v3.9 (пакет lifelines). Вначале осуществляли проверку данных на распределение (экспоненциальное, Гомпертца, Вейбулла) в группах при помощи методов наибольших и наименьших взвешенных квадратов. Если распределение в группе статистически не отличалось от одного из указанных распределений, применяли параметрический F-тест Кокса, если отличалось, тогда использовали непараметрический критерий Вилкоксона – Гехана. Анализ выживаемости проводили на основе данных по количеству суток до наступления исходов с учетом наличия/отсутствия исхода. Оценка отношения шансов смерти в группах проводили при помощи регрессии Кокса, медианы выживаемости сравнивали при помощи Лог-ранкового критерия в модификации Tarone and Ware с учетом малого размера групп. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

После трансплантации клеток глиомы у крыс развился обусловленный опухолевым процессом неврологический дефицит, который проявлялся выраженными двигательными расстройствами. Видимые изменения регистрировали, начиная с 3-5 сут. после инокуляции клеток. Согласно результатам аутопсии, у 100 % (32/32) крыс наблюдалось развитие опухоли головного мозга,

что указывает на высокую степень агрессивности клеточной линии глиомы С6. Влияние гипотиреоза на продолжительность жизни крыс оценивали с помощью кривых выживаемости, построенных по методу Каплана – Мейера (рис. 1; табл. 1).

Данные выживаемости в обеих группах соответствовали распределению Гомпертца, что определило использование F-теста Кокса. По данным F-теста Кокса воздействие ПТУ достоверно ( $\chi^2 = 16,91$ ,  $p = 0,001$ ) увеличивает продолжительность жизни крыс ( $16,0 \pm 2,37$  сут.) по сравнению с контролем ( $10,0 \pm 4,2$  сут.).

На основании медиан выживаемости лабораторных животных установлено, что ПТУ приводит к увеличению на 60 % продолжительности жизни животных, а также уменьшает риск летального исхода (HR = 0,14, 0,05–0,38, рис. 2).

Из данных литературы известно, что введение ПТУ с питьевой водой (0,1 % массы/объема или 15 мг/кг) крысам линии Вистар приводило к развитию гипотиреоза к 21 сут. [8, 9].

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют, что введение ПТУ увеличивает выживаемость крыс с интракраниально трансплантированной глиомой С6. Обусловленность этого эффекта связана с прямым или опосредованным действием ПТУ на глиобластому путем его проникновения через ГЭБ в мозг, о чем косвенно могут свидетельствовать снижение активности транспортера монокарбоксилата 8 (MCT8) в нейронах, уровня секреции Т3, определяющего тяжелую психомоторную отсталость у пациентов, а также замедление мозгового кровотока и изменения транспорта питательных веществ через ГЭБ у животных с дефицитом йода [10, 11, 12].

С другой стороны, установлено, что эффекты тиреоидных гормонов на стимуляцию пролиферации, ангиогенеза, миграцию опухолевых клеток обусловлены их взаимодействием с интегриновым  $\alpha_v\beta_3$  (CD51/CD61) рецептором, в результате которого происходит активация внутриклеточных сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидилинозитол-3-киназы (PI3K), киназы фокальной адгезии (ФАК) и протеинкиназы С (PKC) [8, 13] (табл. 2). Этот механизм относится и к опухолям центральной нервной системы. По данным исследований, проведенных на культурах глиомы, ГБМ, нейробластомы, йодотиронины Т3, Т4 усиливают пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток и блокируют их апоптоз [14, 15, 16, 17].

Активация тиреоидными гормонами сигнальных путей, усиливающих пролиферацию, мигра-

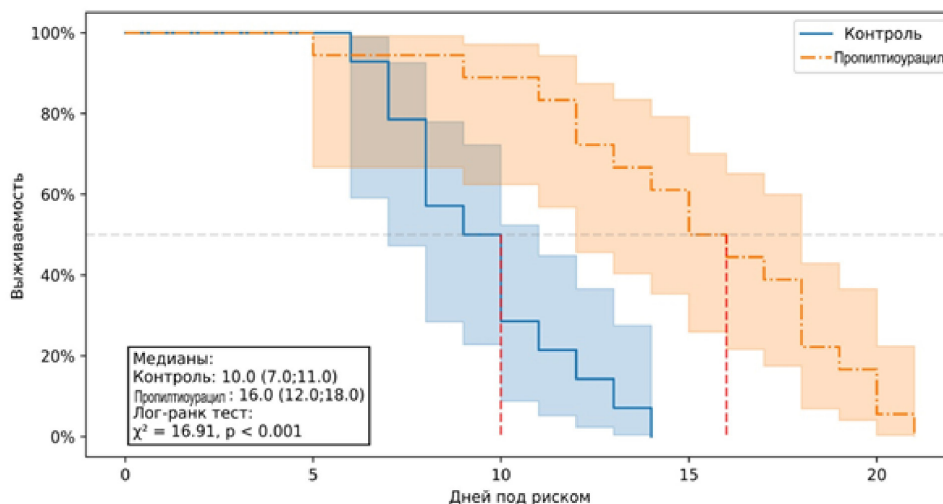


Рис. 1. Каплана – Мейера кривые выживаемости экспериментальных групп крыс с инокулированной глиомой С6 (контроль, n = 14, синяя линия) и при воздействии пропилтиоурацила (n = 18, опыт, оранжевая линия)

Таблица 1. Выживаемость интактных и крыс, пролеченных ПТУ

Группа	кол-во	Медиана	Среднее	Стандартные отклонения	Медиана ожидаемого времени жизни
ПТУ	18	16,0 (12,0;18,0)	16,0	2,377782	10,5
Контрольная	14	10,0 (7,0; 11,0)	10,0	4,259936	3,79
Всего	32	13,0	13,0	4,525465	

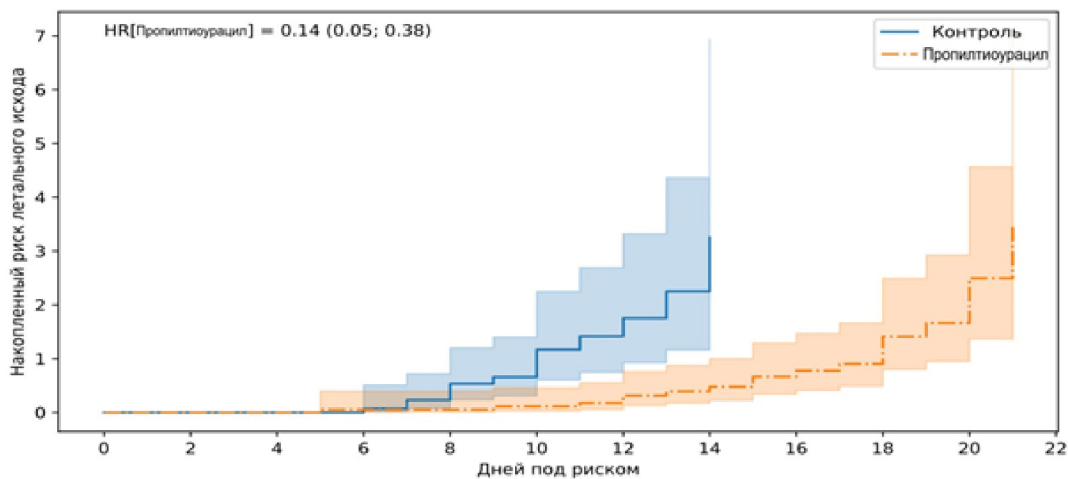


Рис. 2. Введение ПТУ уменьшает риск летального исхода у крыс

цию, экспрессию ядерных рецепторов эстрогена и генов гипоксия-индуцируемого фактора 1α (*HIF1A*), гена чувствительности к гормонам щитовидной железы (*ZAK14*) в клетках ГБМ стимулирует рост этой опухоли, что подтверждается эпидемиологическими и клиническими данными по взаимосвязи распространения гипотиреоза и ГБМ. Клинические наблюдения подтверждают, что рост ГБМ зависит от уровня тиреоидных гормонов. Например, у 39 % пациентов с ГБМ диагностируется гипотиреоз, при этом на долю первичного и вторичного гипотиреоза приходится соответственно 10 и 21 % случаев, а субкли-

нический гипотиреоз выявляется только у 8 % пациентов [18]. А. Hercbergs с соавт. продемонстрировали, что пропилтиоурацил-индуцированный гипотиреоз легкой степени в сочетании со стандартной лучевой и терапией темозоломидом приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с ГБМ по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию [19]. Проведенное в Израиле исследование по аналогичной схеме подтвердило результаты американских коллег. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в экспериментальной группе (5,0 и 2,7 мес.

Таблица 2. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов, индуцированные через взаимодействие с CD51/CD61 интегрином

Эффект	Внутриклеточный сигнальный путь	Йодотиронины	
		T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>
Ионный обмен:			
Активность Ca <sup>2+</sup> -АТФазы	PKC	↑	↑
Активность Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы	МАРК, PI3K	0	↑↑
Активность Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> антипорта	МАРК	↑	↑
Полимеризация актина	FAK	↑	0
Транслокация внутриклеточных белков из цитоплазмы в ядро	МАРК	↑	↑
Неоангиогенез	МАРК	↑↑	↑
Пролиферация опухолевых клеток	МАРК	↑↑	↑
Активация ядерных рецепторов к эстрогену (в отсутствие эстрогенов)	МАРК	↑	0
Негеномно индуцированная экспрессия специфических генов ( <i>HIF1A</i> , <i>ZAK14</i> )	PI3K	0	↑

Примечание: PKC — протеинкиназа С, FAK — киназа фокальной адгезии, МАРК — митоген-активируемая протеинкиназа, PI3K — фосфотидилинозитол-3-киназа, T<sub>3</sub> — трийодтиронин, T<sub>4</sub> — тироксин, ↑ стимуляция, 0 — не влияют

соответственно,  $p = 0,002$ ). 6-мес. показатели выживаемости без прогрессирования составили 33 % и 0 % в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [20]. О. Ashur-Fabian с соавт. представили клинический случай полного ответа ГБМ после пропилтиоурацил- индуцированного (600 мг/сут) гипотиреоза в сочетании с противоопухолевой терапией: безрецидивный период после первой линии химиотерапии составил 2,5 года, общая выживаемость 4,5 года [21].

### Выводы

Наши результаты показывают, что у крыс с глиомой С6 введение пропилтиоурацила достоверно увеличивает на 63,2 % медиану выживаемости, а также уменьшает риск летального исхода (HR = 0,14, 0,05–0,38) по сравнению с контрольной группой животных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г. и 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом института (№ 202 от 20.02. 2018 г.).

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The work was conducted in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, dated 18.03.1986 and 15.06.2006) and approved by the local ethical committee of the Institute (No. 202 dated 20.02.2018).

#### Финансирование

Исследование финансировалось Министерством науки и высшего образования РФ в рамках тем государственного задания № 122112100051-0.

#### Funding

This study was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (State assignment № 122112100051-0).

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Чернов А.Н., Гушаков Р.И. — написание статьи, анализ данных;

Прозоренко Е.В. — провел нейрохирургические операции на животных;

Севян Н.В., Давыдов М.М. — провели эксперименты по моделированию гипотериоза и оценку общей выживаемости крыс;

Галимова Э.С. — анализ данных, редактирование статьи; Митрофанов А.А., Гушаков Р.И. — редактирование статьи, разработка общей концепции.

#### Authors' contributions

Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, conducting research and drafting the article, read and approved the version to be published. Each of the authors contributed as following:

Chernov A.N., Gushakov R.I. — article writing, data analysis; Prozorenko E.V. — neurosurgical operations on the animals; Sevyan N.V., Davydov M.M. — conducted experiments on modeling hypothyroidism and assessing the overall survival of the rats;

Galimova E.S. — data analysis and article editing;

Mitrofanov A.A., Gushakov R.I. — article editing, general concept development.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. Clin J Oncol Nurs. 2016; 20(5 Suppl): 2-8.-DOI: <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8>.

2. Ou A., Yung W.K.A., Majd N. Molecular mechanisms of treatment resistance in glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020; 22(1): E351.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010351>.
3. Nauman P. Thyroid hormones in the central nervous system (CNS) and their effect on neoplasm formation, particularly on the development and course of glioblastoma multiforme - research hypothesis. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(5): 444-59.-DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0055>.
4. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z., et al. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res Dev Brain Res.* 2005; 154(11): 121-135.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.07.016>.
5. Farwell A.P., Tranter M.P., Leonard J.L. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes. *Endocrinology.* 1995; 136(9): 3909-15.-DOI: <https://doi.org/10.1210/en.136.9.3909>.
6. Trentin A.G., De Aguiar C.B., Garcez R.C., Alvarez-Silva M. Thyroid hormone modulates the extracellular matrix organization and expression in cerebellar astrocyte: effects on astrocyte adhesion. *Glia.* 2003; 42: 359-69.-DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.10228>.
7. Moeller L.C., Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(2): R19-29.-DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0219>.
8. Zhang L., Cooper-Kuhn C.M., Nannmark U., et al. Stimulatory effects of thyroid hormone on brain angiogenesis in vivo and in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30(2): 323-335.-DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.216>.
9. Gilbert M.E., Paczkowski C. Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003; 145(1): 19-29.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(03\)00191-3](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(03)00191-3).
10. Wémeau J.L., Pigeyre M., Proust-Lemoine E., et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2084-8.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2719>.
11. Lefauconnier J.M., Lacombe P., Bernard G. Cerebral blood flow and blood-brain influx of some neutral amino acids in control and hypothyroid 16-day-old rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(2): 318-26.-DOI: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1985.41>.
12. Sunitha Y., Udaykumar P., Raghunath M. Changes in blood-brain barrier nutrient transport in the offspring of iodine-deficient rats and their preventability. *Neurochem Res.* 1997; 22(7): 785-90.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1022023524106>.
13. Davis P.J., Lin H.Y., Hercbergs A.A., et al. How thyroid hormone works depends upon cell type, receptor type, and hormone analogue: implications in cancer growth. *Discov Med.* 2019; 27(147): 111-117.
14. Shinderman-Maman E., Cohen K., Weingarten C., et al. The thyroid hormone- $\alpha\beta 3$  integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene.* 2016; 35: 1977-1987.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.262>.
15. Davis F.B., Tang H.Y., Shih A. et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res.* 2006; 66(14): 7270-7275.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4365>.
16. Liappas A., Alexandros L., Mourouzis I., et al. Cell-type-dependent thyroid hormone effects on glioma tumor cell lines. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 856050.-DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/856050>.
17. Jones S.A., Jolson D.M., Cuta K.K., et al. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 199(1-2): 49-60.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00296-4).
18. Faghih-Jouybari M., Naderi S., Mashayekhi S., et al. Hypothyroidism among patients with glioblastoma multiforme. *Iran J Neurol.* 2018; 17(3): 149-151.
19. Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S., et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res.* 2003; 23(1B): 617-626.
20. Linetsky E., Hercbergs A., Dotan S. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas (Abstract # 144). In: *World Federation of Neuro-Oncology – Second Quadrennial Meeting.* Edinburgh. 2005: 318.
21. Ashur-Fabian O., Blumenthal D.T., Bakon M., et al. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2013; 24(3): 315-323.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32835c7a47>.

Поступила в редакцию 31.07.2023  
 Прошла рецензирование 24.10.2023  
 Принята в печать 21.12.2023

Received 31.07.2023  
 Reviewed 24.10.2023

Accepted for publication 21.12.2023

**Сведения об авторах / Author's information / ORCID**

Чернов Александр Николаевич / Chernov Alexander N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>.  
 Прозоренко Евгений Владимирович / Prozorenko Evgeny V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>.  
 Севян Надежда Вагаршаковна / Sevyan Nadezhda V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>.  
 Давыдов Михаил Михайлович / Davudov Mikhail M. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>.  
 Галимова Эльвира Сафуановна / Galimova Elvira S. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8773-0932>.  
 Митрофанов Алексей Андреевич / Mitrofanov Aleksey A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4125-7342>.  
 Глушаков Руслан Иванович / Glushakov Ruslan I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>.

