

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.441-008.63

DOI 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, И.В. Каплиева, Е.О. Васильева,
Н.Д. Черярина, М.А. Гусарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Гипертиреоз обусловлен повышенным синтезом и секрецией гормонов щитовидной железы и увеличивает риск возникновения некоторых злокачественных новообразований. Щитовидная железа и паращитовидные железы имеют общее эмбриологическое происхождение. Паратиреоидный гормон (ПТГ) секретируется клетками паращитовидных желез.

Целью исследования явилось определение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, опухоли, коже и комплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» мышей обоего пола линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис, растущей на фоне индуцированного гипертиреоза.

Материалы и методы. Использовали мышей линии C57BL/6 обоего пола (n=112). Животные были разделены на экспериментальные группы: интактную (n=16); контрольную (n=32) – мыши с индуцированным гипертиреозом; группу сравнения (n=32) – мыши с подкожной перевивкой карциномы легкого Льюис (LLC); основную (n=32) – мыши с подкожной перевивкой LLC на фоне индуцированного гипертиреоза. Определяли содержание ПТГ в сыворотке крови, коже, опухоли и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» с использованием ИФА-наборов (ХЕМА, Россия).

Результаты. Рост LLC на фоне гипертиреоза сопровождался повышением уровня ПТГ в сыворотке крови у животных обоего пола: у самок – в 1,5 раза выше значений интактной группы и группы с изолированным LLC, а также в 1,4 раза выше показателей группы животных только с гипертиреозом, у самцов – в 2,6 и в 1,6 раза выше интактных значений и значений группы с гипертиреозом. В коже у самок основной группы уровень ПТГ превышал интактные значения в 9 раз, у самцов в 2,8 раза. В коже животных при сочетанной патологии (LLC и гипертиреоз), по сравнению мышами с изолированным течением LLC, концентрация ПТГ у самок была выше в 6 раз, а у самцов в 4 раза. Сочетание LLC и гипертиреоза затрагивало и органокомплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы»: уровень ПТГ превышал интактные величины у самок в 1,7 раза, у самцов в 3,6 раза, значения в группе с LLC – в 1,5 и 5,8 раза соответственно.

Ключевые слова: гипертиреоз, злокачественный рост, мыши, паратиреоидный гормон.

Введение. Гипертиреоз обусловлен повышенным синтезом и секрецией гормонов щитовидной железы [1]. Изменение функциональной активности регуляторных осей, поддерживающих гомеостаз организма, присутствует у онкологических больных [2]. Вопрос о том, может ли гипертиреоз напрямую спо-

собствовать возникновению рака, остается открытым и нуждается в изучении. Согласно имеющимся данным гипертиреоз увеличивает риск возникновения некоторых солидных злокачественных новообразований [3]. В ряде исследований было показано, что гипертиреоз коррелирует с распространенностью различ-

ных типов рака, включая рак печени, щитовидной железы, головного мозга, молочной железы, легких и колоректальный рак [4–6]. В то же время существуют литературные данные, согласно которым взаимосвязь между гипертиреозом и раком не обнаружена. Так, в популяционном исследовании «случай-контроль» зафиксирована отрицательная причинно-следственная связь между гипертиреозом и раком толстой кишки (скорректированный OR 0,74) [7]. В MR-исследовании X. Wang et al. связи между гипертиреозом и раком легких обнаружено не было [8]. Причина таких противоречивых данных может заключаться в том, что клиническим исследованиям мешает множество факторов, связанных с популяционной разнородностью и затрудняющих причинно-следственный вывод о взаимосвязи между гипертиреозом и риском развития рака.

Важной составной частью изучения природы злокачественных опухолей и поиска методов воздействия на них являются экспериментальные модели злокачественного роста. Бесспорно, существует интерес к пониманию экспериментальных аналогий в приложении к клинике. Тем не менее экспериментальные подходы способны обозначить закономерности развития патологических процессов [9, 10].

Щитовидная железа и паращитовидные железы являются эндокринными органами, имеющими общее эмбриологическое происхождение. Они дифференцируются из третьего глоточного мешка в эмбриологический период и вместе перемещаются в переднюю область шеи. В опытах *in vitro* было показано, что стволовые клетки / клетки-предшественники щитовидной железы успешно дифференцируются в паратироидоподобные клетки в среде совместного культивирования [11].

Паращитовидная железа (ПГ) – самый маленький эндокринный орган в организме человека, играющий важную роль в поддержании баланса обмена кальция [11]. Паратиреоидный гормон (ПТГ) секретируется главными клетками паращитовидных желез как пре-гормон, а затем расщепляется в два этапа

внутри клеток до активного пептида из 84 аминокислот – ПТГ 1-84. Он быстро высвобождается путем экзоцитоза в ответ на гипокальциемический стимул и является основной циркулирующей и активной формой ПТГ [12]. Аномальная секреция ПТГ может привести к целому ряду заболеваний, таких как гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, которые могут существенно повлиять на здоровье костей, функцию почек и общее метаболическое состояние [13].

Паращитовидные железы и щитовидная железа выполняют свои определенные функции, при этом прямо или косвенно происходит взаимодействие двух эндокринных систем, что приводит к образованию единой структуры. Есть основания полагать, что недостаточность функционирования паращитовидной железы в некоторой степени сдерживает функцию щитовидной железы [14].

Согласно литературным данным первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) часто встречается на фоне заболеваний щитовидной железы и является хорошо известной нозологической единицей. Распространенность ПГПТ у пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, в 3 раза выше, чем у здоровых людей [14].

Среди существующих на данный момент изысканий по вопросу взаимовлияния щитовидной железы и паращитовидных желез крайне мало исследований, в которых изучалась бы зависимость между дисфункцией данных эндокринных желез и развитием злокачественного процесса вне их топографии [15, 16]. Основываясь на приведенной выше информации, полагаем, что установление гормональных дискоординаций в организме при злокачественном процессе, сопряженном с дисфункцией щитовидной железы, остается актуальными.

Цель исследования. Определить уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови, опухоли, коже и комплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» мышей обоего пола линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис растущей на фоне индуцированного гипертиреоза.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проведена на мышах линии C57BL/6. Возраст животных составлял 8 нед., масса тела самок – 20–22 г, самцов – 23–25 г (n=112).

Животные были распределены на группы: интактную (8 самцов, 8 самок); контрольную (16 самцов, 16 самок) – мыши с гипертиреозом, индуцированным ежедневным (в течение всего эксперимента) внутривентральным введением лиотиронина натрия («Тиромель», Турция) в дозе 20 мкг на 100 г массы в 0,5 мл физиологического раствора; группу сравнения (16 самцов, 16 самок) – мыши с подкожной перевивкой карциномы легкого Льюис (LLC) в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора; основную группу (16 самцов, 16 самок) – мыши с подкожной перевивкой LLC в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора на фоне индуцированного гипертиреоза. Гипертиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови общего тироксина (Т4), свободного тироксина (свТ4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов («Хопибох», Белоруссия).

Экспериментальные животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область).

Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Исследование проводили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онко

логии» Минздрава России (протокол № 2/212 от 27 января 2023 г.).

Животных с опухолевым ростом декапировали на 25-е сут от момента перевивки опухоли. Сразу после декапитации на льду выделяли щитовидную железу, кожу (на максимально удаленном расстоянии от опухолевого узла) и опухоль, промывали их от крови в физиологическом растворе, обсушивали и получали механическим способом 10 % гомогенаты органокомплекса «щитовидная железа / паращитовидные железы» и 10 % гомогенаты кожи и опухоли, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Все манипуляции по приготовлению гомогенатов тканей проводили на льду. В гомогенатах тканей и сыворотке крови с использованием стандартных ИФА-наборов определяли содержание паратиреоидного гормона («ХЕМА», Россия; Cusabio, Китай).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка статистической значимости различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим (t-критерий Стьюдента) и непараметрическим методами (критерий Манна – Уитни) в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости принят как $p < 0,05$.

Результаты. Наличие гипертиреоза у животных обоего пола после применения препарата «Тиромель» определяли по концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Результаты представлены в табл. 1.

У мышей обоего пола было зафиксировано состояние гипертиреоза, о чем свидетельствовало содержание Т3 (табл. 1).

Таблица 1
Table 1Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных обоего пола
при индуцированном гипертиреозеThyroid hormone levels in blood serum samples from animals of both sexes
with induced hyperthyroidism

Группа Group	ТТГ, мМЕ/л TSH, IU/l	Т3, нмоль/л T3, nmol/l	Т4, нмоль/л T4, nmol/l	свТ4, пмоль/л fT4, pmol/l
Самки / Females				
Интактные Intact	0,14±0,008	1,74±0,11	33,8±5,3	14,1±1,4
Гипертиреоз Hyperthyroidism	0,09±0,008 p ¹ =0,0009	3,4±0,55 p ¹ =0,0120	25,8±3,6	10,6±0,85
Самцы / Males				
Интактные Intact	0,09±0,008	1,9±0,11	77,6±4,1	16,2±0,75
Гипертиреоз Hyperthyroidism	0,01±0,001 p ¹ =0,0000	3,4±0,37 p ¹ =0,0020	34,5±3,5 p ¹ =0,0000	5,0±0,43 p ¹ =0,0000

Примечание. p¹ – статистически значимые различия по сравнению со значениями у интактных животных.

Note. p¹ – the differences are statistically significant compared to intact animal group.

Далее у экспериментальных животных оценивалась концентрация паратиреоидного гормона.

В сыворотке крови интактных самок и самцов уровни ПТГ находились в одном диапазоне и не имели межполовых различий (табл. 2). При индуцированном гипертиреозе у самцов установлено повышение концентрации паратиреоидного гормона в 1,5 раза по сравнению с интактными мышами того же пола. В то же время в сыворотке крови самок с индуцированным гипертиреозом статистически значимых изменений содержания ПТГ не выявлено. Самостоятельный рост карциномы легкого Льюис не оказывал влияния на уровень ПТГ в сыворотке крови животных обоего пола, статистически значимых изменений по сравнению с интактными значениями не установлено. Рост карциномы на фоне ин-

дуцированного гипертиреоза сопровождался повышением концентрации ПТГ у животных обоего пола. Так, в сыворотке крови самок основной группы («Тиромель» + LLC) уровень ПТГ был в 1,5 раза выше интактных значений, а также значений группы сравнения (самостоятельный рост LLC) и в 1,4 раза выше, чем в группе самок с индуцированным гипертиреозом. В сыворотке крови самцов основной группы («Тиромель» + LLC) содержание ПТГ превышало интактные значения в 2,6 раза. Несмотря на то что концентрация ПТГ в сыворотке крови самцов при индуцированном гипертиреозе имела высокие значения, развитие злокачественного процесса (подкожный рост карциномы легкого Льюис) приводило к еще большему их подъему – в 1,6 раза по сравнению с показателями самцов контрольной группы («Тиромель»).

Таблица 2

Table 2

Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови, коже и опухоли мышей линии C57BL/6 обоего пола при различных патологических состояниях, мМЕ/л

Parathyroid hormone levels (mIU/L) in serum, skin and tumor of C57BL/6 mice of both sexes under different pathological conditions

Группа / Group	Уровень ПТГ Parathyroid hormone level	
	Самки / Females	Самцы / Males
Сыворотка / Serum		
Интактные Intact	13,6±1,3	12,7±1,2
Тирумель Tiromel	14,8±1,6	19,7±2,1 p ¹ =0,0130
Льюис Lewis	13,7±1,6	12,1±1,5
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	20,1±2,4 p ¹ =0,0362 p ² =0,0471 p ³ =0,0412	32,6±4,1 p ¹ =0,0005 p ² =0,0005 p ³ =0,0011
Опухоль / Tumor		
Льюис Lewis	11,9±1,4	1,4±0,18
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	9,8±1,2	1,6±0,22
Кожа / Skin		
Интактные Intact	1,0±0,14	1,2±0,15
Льюис Lewis	1,5±0,2	0,86±0,11
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	9,0±1,3 p ¹ =0,0000 p ² =0,0001	3,4±0,5 p ¹ =0,0021 p ² =0,0006
Органокомплекс «щитовидная железа / парашитовидные железы» / Organ complex “thyroid gland / parathyroid glands”		
Интактные Intact	0,9±0,12	0,75±0,08
Тирумель Tiromel	1,5±0,18 p ¹ =0,0176	1,84±0,2 p ¹ =0,0005
Льюис Lewis	1,0±0,13	0,46±0,05 p ¹ =0,0089
Тирумель + Льюис Tiromel + Lewis	1,5±0,2 p ¹ =0,0322	2,67±0,35 p ¹ =0,0001 p ² =0,0000 p ³ =0,0451

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с: p¹ – интактными животными, p² – животными с карциномой легкого Льюис, p³ – животными с индуцированным гипертиреозом.

Note. p¹ – the difference is statistically significant compared to intact animal group; p² – the difference is statistically significant compared to animals with Lewis lung carcinoma; p³ – the difference is statistically significant compared to animals with induced hyperthyroidism.

В ткани опухоли самцов и самок группы сравнения и основной группы статистически значимых изменений содержания ПТГ не обнаружено (табл. 2).

В образцах органа-опухоленосителя (коже) статистически значимые изменения уровня ПТГ у животных обоего пола были зафиксированы при росте карциномы легкого Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза. У самок основной группы концентрация ПТГ в коже превышала интактные значения в 9 раз, у самцов – в 2,8 раза.

В коже животных при сочетанной патологии («Тиромель» + LLC), по сравнению с самостоятельным ростом карциномы легкого Льюис, было зафиксировано повышение уровня ПТГ: у самок в 6 раз, у самцов в 4 раза (табл. 2).

Использование в эксперименте мышей привело к невозможности деления щитовидной и паращитовидной желез из-за маленького размера данного вида грызунов, в связи с чем выделяли органокомплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы». Гормональные изменения, происходящие в нем, заслуживают особого внимания.

Состояние индуцированного гипертиреоза приводило к повышению уровня ПТГ в ткани органокомплекса как у самок, так и у самцов: в 1,7 и 2,4 раза по сравнению с соответствующими интактными значениями. Рост карциномы легкого Льюис не оказывал влияния на содержание ПТГ у самок, а у самцов отмечалось снижение показателя в 1,6 раза. В то же время сочетание двух патологических процессов, один из которых напрямую затрагивал щитовидную железу, отражалось на динамике ПТГ в изучаемом органо-комплексе у всех животных. Так, уровень ПТГ у самок превышал интактные величины в 1,7 раза, а показатели группы сравнения в 1,5 раза. У самцов содержание ПТГ в 3,6 раза было выше значений интактной группы, в 1,4 раза – значений контрольной и в 5,8 раза – группы сравнения.

Обсуждение. Результаты экспериментального исследования показали, что рассмотренные патологические процессы – гипертиреоз, самостоятельный рост карциномы лег-

кого Льюис и их сочетание – у мышей сопровождались изменением уровней ПТГ в крови, коже и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» в зависимости от пола. При этом не отмечалось колебаний уровня ПТГ в ткани опухоли.

При индуцированном гипертиреозе гиперпаратиреогения у самцов фиксировалась в органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы» и крови, тогда как у самок только в органокомплексе без выброса ПТГ в кровь. По всей видимости, у самок локальный дисбаланс ПТГ остается в пределах щитовидной железы и не затрагивает общий гормональный статус, следовательно, метаболизм кальций-фосфата не нарушается. Поскольку известно, что ПТГ секретируется паращитовидной железой, которая действует как основной эндокринный регулятор метаболизма кальций-фосфата, ПТГ может действовать непосредственно в других органах и тканях, таких как кости, почки, и опосредованно в кишечнике, взаимодействуя с местными и системными факторами для восстановления нормальных уровней в сыворотке по принципу обратной связи [17]. Злокачественный процесс, возникший на фоне индуцированного гипертиреоза, стирал межполовые различия в содержании ПТГ в исследуемых биологических образцах/средах/объектах. Определены высокие уровни ПТГ как у самок, так и у самцов в крови, коже и органокомплексе «щитовидная железа / паращитовидные железы», в то же время значения ПТГ в опухоли не изменялись. Рядом авторов было высказано предположение, что уровень ПТГ может влиять на риск развития рака напрямую через митогенные и антиапоптотические эффекты или косвенно через различные механизмы. Например, изменение содержания ПТГ может увеличивать выработку печенью фактора роста инсулина-1 (IGF-1), который, как было обнаружено, умеренно положительно связан с риском возникновения колоректального рака. ПТГ может также влиять на канцерогенез в толстой кишке через непосредственное участие в гомеостазе сывороточного кальция и фосфата, а также через тесную взаимосвязь с активной формой

циркулирующего витамина D – 1,25-дигидроксивитамином D (1,25-(ОН)₂-Витамин D) [18]. Известно, что ион Ca²⁺ является важным вторичным мессенджером, который участвует в широком спектре важнейших физиологических процессов. Сигнальная трансдукция с участием Ca²⁺ необходима для широкого спектра биологических функций, включая пролиферацию, дифференцировку, рост и апоптоз. Поток Ca²⁺ через внутриклеточные каналы Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) необходим для перехода от фазы G1/S к митозу в клеточном цикле [19]. Изменения концентрации [Ca²⁺]_i могут распространяться по клетке, воздействуя на отдаленные участки, модулируя сигнальные пути Ca²⁺, которые могут регулировать прогрессирование клеточного цикла, апоптоз, пролиферацию и метастазирование. Это способствует развитию большего количества фенотипов злокачественных опухолей [19].

Роль ПТГ в канцерогенезе также подтверждается некоторыми дополнительными косвенными данными. У мужчин наблюдалась значительная положительная корреляция между сывороточным ПТГ и специфическим антигеном простаты (ПСА), показателем патологических изменений и роста простаты. Авторами также было показано, что положительная ассоциация ПТГ и колоректального рака (КРР) может быть сильнее у мужчин, чем у женщин, хотя это наблюдение, по мнению ученых, требует дальнейшей проверки. Одно из возможных объяснений половых различий при колоректальном раке может быть связано с воздействием половых гормонов. Было установлено, что эстрогены влияют на метаболизм витамина D и Ca²⁺, а также модулируют экспрессию рецептора витамина D и других белков, связанных с этим витамином, в эпителии толстой кишки и, следовательно, могут изменять связь ПТГ-КРР у женщин. Однако авторы не наблюдали статистически значимой взаимосвязи между заместительной гормональной терапией или менопаузальным статусом у пациенток с возникновением ПТГ-КРР у женщин [18, 20]. Полагаем, что половые раз-

личия в уровне ПТГ зависят от типа злокачественной опухоли и сопутствующей патологии. Вместе с тем в представленной работе экспериментальное моделирование двух сопряженных патологических процессов в одном организме помогло определить зоны накопления ПТГ и расценить его как системный агрессивный фактор опухолевой болезни, который способствует поддержанию гомеостаза опухоли при гипертиреозе, сопряженным со злокачественным процессом. Очевидно, что негативное влияние гипертиреоидной патологии усугубляет токсическое действие самой опухоли на организм, и в этой связи актуальной становится проблема выбора терапии, особенно при подборе химиопрепаратов.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлена трийодтиронин-паратиреоидная взаимосвязь на уровне общего (сыворотка крови) и локального (органокomплекс «щитовидная железа / паращитовидные железы», кожа) гормонального статуса. Гипертиреоидное состояние влечет за собой гиперпаратиреогению, усиливающуюся при наличии злокачественного процесса не только в дестабилизированном органе – щитовидно-паращитовидной железе и его проецирующей биологической среде – крови, но и с вовлечением органа-опухоленосителя – кожи. Вместе с тем в самой опухоли вне зависимости от наличия или отсутствия гипертиреоза паратиреоидный статус не затрагивается. Полагаем, что на фоне гипертиреоза происходит опосредованное влияние ПТГ на рост опухоли через механизмы непрямого воздействия, один из которых, возможно, связан с дисбалансом кальция, но это требует дальнейшего изучения. В работе продемонстрирована значимость экспериментальных подходов к патологическим процессам, наблюдаемым в клинике. Показана возможность создания и изучения не только модели гипертиреоза, но и модели развития злокачественного процесса на фоне гипертиреоидной коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Франциянц Е.М.

Написание и редактирование текста: Нескубина И.В.

Планирование эксперимента: Каплиева И.В.

Сбор, обработка экспериментального материала: Васильева Е.О.

Проведение РИА-анализа, статистическая обработка данных: Черярина Н.Д.

Анализ и интерпретация данных: Гусарева М.А.

Литература

1. Chaker L., Cooper D.S., Walsh J.P., Peeters R.P. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024; 403 (10428): 768–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02016-0.
2. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Енгибарян М.А., Волкова В.Л., Черярина Н.Д. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации. Исследования и практика в медицине. 2024; 11 (2): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4>.
3. Khan S.R., Chaker L., Ruiter R., Aerts J.G., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., Stricker B.H., Peeters R.P. Thyroid function and cancer risk: the Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 5030–5036. DOI: 10.1210/jc.2016-2104.
4. Rostkowska O., Spychalski P., Dobrzycka M., Wilczynski M., Lachinski A.J., Obolonczyk L. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol Pol.* 2019; 70 (2): 190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
5. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27 (4): 245–259. DOI: 10.1530/ERC-19-0417.
6. Voutsadakis I.A. The TSH/Thyroid Hormones Axis and Breast Cancer. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 687. DOI: 10.3390/jcm11030687.
7. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (5): e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
8. Wang X., Liu X., Li Y., Tang M., Meng X., Chai Y., Zhang L., Zhang H. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC pulmonary medicine*. 2023; 23 (1): 338. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02588-0>.
9. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашикалова Л.А., Аракелова А.Ю. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022; 3 (4): 26-39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 253–258. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258.
11. Karabiyik Acar Ö., Nozhatzadeh G.D., Tuncer A., Torun Köse G., Hacıhasanoğlu E., Sahin F., Aysan E. Production of parathyroid-like cells from thyroid stem cells in co-culture environment. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (48): e32009. DOI: 10.1097/MD.00000000000032009.
12. Dettori C., Ronca F., Scalese M., Saponaro F. Parathyroid hormone (PTH)-related peptides family: an intriguing role in the central nervous system. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 714. DOI: 10.3390/jpm13050714.
13. Fan Zhang, Yinde Huang, Jiongyu Hu, Supeng Yin. Editorial: Parathyroid disorders: updates of PTH/serum Ca²⁺ regulation and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1354277. DOI: 10.3389/fendo.2023.1354277.
14. Scerrino G., Attard M., Lo Piccolo C., Attard A., Melfa G.I., Raspanti C., Zarcone M., Bonventre S., Mazzola S., Gulotta G. The coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules: should the preoperative work-up of the parathyroid and the thyroid diseases be specifically adjusted? *G Chir*. 2016; 37 (3): 123–129. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.3.123.
15. Rhodes M.A., Adams C.S., Bragg S., Christian N. Thyroid and Parathyroid Conditions: Hyperthyroidism. *FP Essent*. 2022; 514: 11–17.

16. Van Remortel B.J., Chehab L., Bauer A.J., Isaza A., Yimei L., Baumgarten H.D., Franco A.T., Laetsch T.W., Kazahaya K., Adzick N.S., Mostoufi-Moab S. Surgical outcomes in survivors of childhood cancer undergoing thyroidectomy: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69 (6): e29674. DOI: 10.1002/pbc.29674.
17. Hercbergs A., Lin H. Y., Mousa S. A., Davis P. J. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 13: 1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
18. Fedirko V., Riboli E., Bueno-de-Mesquita H.B., Rinaldi S., Pischon T., Norat T., Jansen E.H. Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20 (5): 767–778. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1212.
19. Deng F., Fu M., Zhao C., Lei J., Xu T., Ji B., Ding H., Zhang Y., Chen J., Qiu J., Gao Q. Calcium signals and potential therapy targets in ovarian cancer (Review). *International journal of oncology*. 2023; 63: 125. DOI: 10.3892/ijo.2023.5573.
20. Kim J.H., Kim S.Y., Kim K.P., Kim T.W., Chae S.Y., Kim H.J., Kim J.S., Ryu J.S., Moon D.H., Kim J.E., Hong Y.S. Regorafenib-induced hypothyroidism as a predictive marker for improved survival in meta-static or unresectable colorectal cancer refractory to standard therapies: a prospective single center study. *Target Oncol*. 2019. 14 (6): 699–697. DOI: 10.1007/s11523-019-00672-2.

Поступила в редакцию 07.06.2024; принята 18.12.2024.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Нескубина Ирина Валерьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Каплиева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Васильева Екатерина Олеговна – врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: vasilevaeo27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Гусарева Марина Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиологии, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: oncorad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Васильева Е.О., Черярина Н.Д., Гусарева М.А. Влияние гипертиреоза на содержание паратиреоидного гормона при злокачественном росте. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 1: 44–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55.

THE IMPACT OF HYPERTHYROIDISM ON PARATHYROID HORMONE CONTENT IN MALIGNANT GROWTH

E.M. Frantsiyants, I.V. Neskubina, I.V. Kaplieva, E.O. Vasil'eva,
N.D. Cheryarina, M.A. Gusareva

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Hyperthyroidism is caused by increased synthesis and secretion of thyroid hormones. It increases the risk of some malignant neoplasms. The thyroid gland and parathyroid glands have a common embryological origin. Parathyroid hormone (PTH) is secreted by the cells of the parathyroid glands.

The aim of the study was to determine the level of parathyroid hormone in the blood serum, tumor, skin and thyroid/parathyroid gland complex in C57BL/6 mice of both sexes with Lewis lung carcinoma and induced hyperthyroidism.

Materials and Methods. C57BL/6 mice of both sexes (n=112) were used in the trial. The animals were divided into experimental groups: intact group (n=16); control group (n=32) – mice with induced hyperthyroidism; comparison group (n=32) – mice with subcutaneous inoculation of Lewis lung carcinoma (LLC); main group (n=32) – mice with subcutaneous inoculation of LLC and induced hyperthyroidism. The PTH content in blood serum, skin, tumor and organ complex "thyroid gland/parathyroid glands" was determined using ELISA kits (XEMA, Russia).

Results. The LLC growth in animals with hyperthyroidism was accompanied by PTH increase in the blood serum of animals of both sexes: in females it was 1.5 times higher compared to that in the intact group and the group with isolated LLC, and 1.4 times higher compared to that in the group of animals with hyperthyroidism only, in males it was 2.6 and 1.6 times higher compared to that in the intact group and the group with hyperthyroidism respectively. In the skin of females of the main group, the PTH level exceeded the intact values by 9 times, in males – by 2.8 times. In the skin of animals with a combined pathology (LLC and hyperthyroidism), PTH concentration in females was 6 times higher, and in males 4 times higher compared to mice with isolated LLC. The combination of LLC and hyperthyroidism also affected the organ complex "thyroid gland/parathyroid glands": PTH level exceeded intact values by 1.7 times in females, by 3.6 times in males, and the corresponding values in the group of mice with LLC by 1.5 and 5.8 times, respectively.

Key words: hyperthyroidism, malignant growth, mice, parathyroid hormone.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Frantsiyants E.M.

Text writing and editing: Neskubina I.V.

Experiment planning: Kaplieva I.V.

Experimental data collection and processing: Vasil'eva E.O.

RIA analysis, statistical data processing of data: Cheryarina N.D.

Data analysis and interpretation: Gusareva M.A.

References

1. Chaker L., Cooper D.S., Walsh J.P., Peeters R.P. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024; 403 (10428): 768–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02016-0.
2. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Engibaryan M.A., Volkova V.L., Cheryarina N.D. Tireoidnyy status u patsientov na rannikh stadiyakh raka razlichnoy lokalizatsii [thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2024; 11 (2): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4> (in Russian).
3. Khan S.R., Chaker L., Ruiter R., Aerts J.G., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H., Stricker B.H., Peeters R.P. Thyroid function and cancer risk: the Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 5030–5036. DOI: 10.1210/jc.2016-2104.

4. Rostkowska O., Spychalski P., Dobrzycka M., Wilczynski M., Lachinski A.J., Obolonczyk L. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol Pol.* 2019; 70 (2): 190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
5. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2020; 27 (4): 245–259. DOI: 10.1530/ERC-19-0417.
6. Voutsadakis I.A. The TSH/Thyroid Hormones Axis and Breast Cancer. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 687. DOI: 10.3390/jcm11030687.
7. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2019; 2 (5): e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
8. Wang X., Liu X., Li Y., Tang M., Meng X., Chai Y., Zhang L., Zhang H. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC pulmonary medicine.* 2023; 23 (1): 338. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02588-0>.
9. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Nemashkalova L.A., Arakelova A.Yu. Izmenenie patofiziologii rosta opukholi i funktsional'noy aktivnosti gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoy osi u krys oboego pola pri razviti kartsinomy Gerena na fone gipotireoza [Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2022; 3 (4): 26–39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3 (in Russian).
10. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D. Polovye razlichiya funktsionirovaniya shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy B16/F10 u myshey [Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2016; 21 (4): 253–258. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258 (in Russian).
11. Karabiyik Acar Ö., Nozhatzadeh G.D., Tuncer A., Torun Köse G., Hacıhasanoğlu E., Sahin F., Aysan E. Production of parathyroid-like cells from thyroid stem cells in co-culture environment. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (48): e32009. DOI: 10.1097/MD.00000000000032009.
12. Dettori C., Ronca F., Scalese M., Saponaro F. Parathyroid hormone (PTH)-related peptides family: an intriguing role in the central nervous system. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 714. DOI: 10.3390/jpm13050714.
13. Fan Zhang, Yinde Huang, Jiongyu Hu, Supeng Yin. Editorial: Parathyroid disorders: updates of PTH/serum Ca²⁺ regulation and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1354277. DOI: 10.3389/fendo.2023.1354277.
14. Scerrino G., Attard M., Lo Piccolo C., Attard A., Melfa G.I., Raspanti C., Zarcone M., Bonventre S., Mazzola S., Gulotta G. The coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules: should the preoperative work-up of the parathyroid and the thyroid diseases be specifically adjusted? *G Chir.* 2016; 37 (3): 123–129. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.3.123.
15. Rhodes M.A., Adams C.S., Bragg S., Christian N. Thyroid and Parathyroid Conditions: Hyperthyroidism. *FP Essent.* 2022; 514: 11–17.
16. Van Remortel B.J., Chehab L., Bauer A.J., Isaza A., Yimei L., Baumgarten H.D., Franco A.T., Laetsch T.W., Kazahaya K., Adzick N.S., Mostoufi-Moab S. Surgical outcomes in survivors of childhood cancer undergoing thyroidectomy: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69 (6): e29674. DOI: 10.1002/pbc.29674.
17. Hercbergs A., Lin H. Y., Mousa S. A., Davis P. J. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 13: 1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
18. Fedirko V., Riboli E., Bueno-de-Mesquita H.B., Rinaldi S., Pischon T., Norat T., Jansen E.H. Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20 (5): 767–778. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1212.
19. Deng F., Fu M., Zhao C., Lei J., Xu T., Ji B., Ding H., Zhang Y., Chen J., Qiu J., Gao Q. Calcium signals and potential therapy targets in ovarian cancer (Review). *International journal of oncology.* 2023; 63: 125. DOI: 10.3892/ijo.2023.5573.

20. Kim J.H., Kim S.Y., Kim K.P., Kim T.W., Chae S.Y., Kim H.J., Kim J.S., Ryu J.S., Moon D.H., Kim J.E., Hong Y.S. Regorafenib-induced hypothyroidism as a predictive marker for improved survival in meta-static or unresectable colorectal cancer refractory to standard therapies: a prospective single center study. *Target Oncol.* 2019. 14 (6): 699–697. DOI: 10.1007/s11523-019-00672-2.

Received June 07, 2024; accepted December 18, 2024.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Neskubina Irina Valer'evna, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: nes kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, Head of the Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Vasil'eva Ekaterina Olegovna, Radiotherapist, Radiology Department, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: vasil'eva27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>.

Cheryarina Natal'ya Dmitrievna, Doctor-Laboratory Assistant, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Gusareva Marina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Radiology Department, Radiotherapist, National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14th Line, 63; e-mail: oncorad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>.

For citation

Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Kaplieva I.V., Vasil'eva E.O., Cheryarina N.D., Gusareva M.A. Vliyanie gipertireoza na sodержanie paratireoidnogo gormona pri zlokachestvennom roste [The impact of hyperthyroidism on parathyroid hormone content in malignant growth]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2025; 1: 44–55. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-1-44-55 (in Russian).