

КОМПОНЕНТЫ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОЙ СИСТЕМЫ RANK/RANKL, ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И КАЛЬЦИТОНИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

© И.В. Бабкина¹⁾, Е.С. Герштейн¹⁾, А.А. Алферов¹⁾, Ю.Н. Соловьев¹⁾,
А.В. Бондарев²⁾, М.Ю. Щупак²⁾, И.В. Бульчева¹⁾, Н.А. Огнерубов³⁾,
М.Д. Алиев¹⁾, Н.Е. Кушлинский¹⁾

¹⁾ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 23

²⁾ Московская городская онкологическая больница № 62
143423, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-он, пос. Истра, 27

³⁾ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Актуальность: гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости в Международной гистологической классификации опухолей кости ВОЗ выделена в самостоятельную рубрику и по клиническим характеристикам относится к пограничным опухолям. ГКО составляют 4–8 % всех первичных опухолей костей, чаще имеют доброкачественное течение, однако в ряде случаев (2–3 %) проявляют агрессивный рост со злокачественной трансформацией опухоли и метастазами в легких. Большинство клинических работ, посвященных изучению экспрессии биологически активных веществ при всех новообразованиях костей, выполнены непосредственно в ткани опухоли, а в периферической крови, наиболее доступном биологическом материале, единичны.

Цель исследования: изучение содержания растворимого рецептора активатора NF-κB (sRANK), его растворимого лиганда (sRANKL), интерлейкина-6 (IL-6) и гормона кальцитонина в сыворотке крови больных ГКО, доброкачественными новообразованиями костей, а также практически здоровых людей для выявления возможной взаимосвязи уровней маркеров с клинико-морфологическими характеристиками заболеваний.

Материалы и методы: обследовали 31 пациента с пограничной гигантоклеточной опухолью кости (ГОК) и 46 – с доброкачественными новообразованиями костей. Среди пациентов был 41 мужчина и 36 женщин в возрасте от 20 до 63 лет (медиана – 35 лет), контрольная группа состояла из 131 практически здорового человека, 59 мужчин и 72 женщины соответствующего возраста. У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли. Определение всех показателей проводили до начала специфического лечения с использованием реактивов «Biomedica Medizinprodukte» – для sRANKL, «Usen Life Science Inc» – для sRANK, «R&D» – для IL-6 и «Biomerica» – для определения кальцитонина.

Результаты: частота выявления значимых уровней sRANK, sRANKL, IL-6 и кальцитонина в сыворотке крови практически здоровых людей была ниже, чем при доброкачественных и опухолеподобных поражениях костей и ГКО. Среднее содержание sRANK в сыворотке крови больных ГКО было достоверно выше, чем у практически здоровых людей ($p = 0,04$), различий в уровнях sRANKL не выявили. Уровни IL-6 при ГКО и доброкачественных поражениях костей были выше, и по среднему содержанию и по медиане, чем у здоровых людей, однако статистический анализ достоверных различий не выявил. Отличий в содержании sRANK и IL-6 в сыворотке крови с учетом пола и возраста ни в одной из групп сравнения не обнаружили. В общей группе больных доброкачественными процессами в костях выявлена тенденция к отрицательной корреляционной связи между возрастом пациентов и уровнем sRANKL в сыворотке крови ($r = -0,32$; $p = 0,05$). При ГКО содержание IL-6 в сыворотке крови у женщин достоверно выше, чем у мужчин ($p = 0,02$). При ГКО не выявили взаимосвязи между возрастом пациентов и содержанием кальцитонина в сыворотке крови. Клиническое течение заболевания у пациентов с ГКО кости, которые находились под нашим наблюдением, характеризовалось повышением уровней RANK в сыворотке крови и отсутствием корреляции между возрастом пациентов и содержанием кальцитонина в крови, что может быть связано с патогенезом заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований по изучению содержания RANK в периферической крови при ГКО для изучения возможности его использования в качестве маркера заболевания.

Ключевые слова: sRANK; sRANKL; IL-6; гигантоклеточная опухоль кости

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кость обладает сложной структурой, в состав которой входят несколько тканей, в т. ч. и костная ткань. В костной ткани различают 2 типа клеток: остециты со своими предшественниками остеобластами и остеокла-

сты. Первые имеют мезенхимальное происхождение и являются собственно костными клетками, вторые костными клетками не являются, т. к. имеют моноцитарное происхождение и относятся к системе макрофагов. Синтез белков матрикса кости осуществляется остеобластами. Из остеобластов образуются зрелые клетки

кости – остециты. Они не делятся, не способны вырабатывать межклеточное вещество кости, но принимают участие в обменно-транспортных процессах и регуляции минерального состава костной ткани. Основной функцией остеокластов является удаление старых, измененных клеток и резорбция костной ткани.

И остеобласты, и остеокласты способны экспрессировать большое количество цитокинов и факторов роста для обеспечения равновесия в процессах обмена веществ в костной ткани, дисбаланс приводит к различным нарушениям ремоделирования кости, среди которых и развитие опухолевых процессов. Ключевую роль в гомеостазе костной ткани, оказывающую влияние на дифференцировку остеокластов и остеолит, осуществляет лиганд-рецепторная система RANK/RANKL. Мы уделили внимание гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). В препаратах образцов опухоли при морфологическом исследовании выявляют многоядерные гигантские клетки, очень похожие на неизменные остеокласты. Клетки ГКО имеют множество общих характеристик с типичными остеокластами. Кроме морфологического сходства они имеют сходные гистохимические свойства (высокая активность кислой фосфатазы, экспрессия лизоцима, α -1-антитрипсина, α -1-антихимотрипсина). Кроме того, эти клетки содержат рецепторы кальцитонина – маркера остеокластов.

ГКО в Международной гистологической классификации опухолей кости ВОЗ выделена в самостоятельную рубрику и по клиническим характеристикам относится к пограничным опухолям. ГКО составляют 4–8 % всех первичных опухолей костей, чаще всего их диагностируют в метафизе длинных костей [1–2]. Чаще ГКО имеет доброкачественное течение, однако, в ряде случаев (2–3 %) отмечают агрессивный рост со злокачественной трансформацией опухоли и метастазами в легких [3]. ГКО с локализацией в костях позвоночника и таза имеют хуже прогноз, чем ГКО с локализацией в конечностях, с частотой рецидивов до 70 % [4].

Для лечения ГКО, кроме хирургического метода, с недавнего времени используют антирецепторный активатор моноклонального антитела к-V-лиганда ядерного фактора (анти-RANKL), деносумаб. Препарат способствует предотвращению остеолитиза путем ингибирования функции остеокласт-подобных гигантских клеток ГКО. Эффективность деносумаба при ГКО была оценена в ряде исследований [5–7].

Следует отметить, что большинство клинических работ, посвященных изучению экспрессии биологически активных веществ при новообразованиях костей, выполнены непосредственно в ткани опухоли, а в пе-

риферической крови, наиболее доступном биологическом материале, единичны.

Цель настоящего исследования – изучение содержания растворимого рецептора RANK-sRANK, его растворимого лиганда – sRANKL, интерлейкина-6 (IL-6) и гормона кальцитонина в сыворотке крови больных ГКО, доброкачественными новообразованиями кости (ДНО) и практически здоровых людей соответствующего возраста для выявления возможной взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 31 пациента с ГКО и 46 – ДНО. Среди пациентов был 41 мужчина и 36 женщин в возрасте 20–63 лет (медиана – 35 лет), контрольная группа состояла из 131 практически здорового человека, 59 мужчин и 72 женщин соответствующего возраста. У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли.

Определение маркеров в сыворотке крови проводили до начала специфического лечения с использованием реактивов «Biomedica Medizinprodukte» – для sRANKL, «Usen Life Science Inc» – для sRANK, «R&D» – для IL-6 и «Biomerica» – для определения кальцитонина. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота выявления значимых уровней sRANK в сыворотке крови практически здоровых людей составила 49 %, при ДНО – 59 %, при ГКО – 54 %.

Среднее содержание sRANK в сыворотке крови практически здоровых людей составило $0,94 \pm 0,13$ нг/мл (медиана – 0,71, пределы колебаний 0,07–3,56) и было достоверно ниже, чем у больных ГКО – $2,01 \pm \pm 0,77$ нг/мл (медиана – 1,45, пределы колебаний 0,06–11,74; $p = 0,04$) (табл. 1). При ДНО уровни sRANK были равны $1,24 \pm 0,50$ нг/мл (медиана – 0,93, пределы колебаний 0,06–8,92) и достоверно не отличались от показателей в контрольной группе и при ГКО. При изучении содержания sRANK в сыворотке крови с учетом пола достоверных отличий ни в одной из групп сравнения не обнаружили. В контроле медиана sRANK у женщин была равна 0,84 нг/мл, у мужчин 0,53 нг/мл ($p = 0,78$), при ДНО – у мужчин 0,72 нг/мл, у женщин – 0,96 нг/мл ($p = 0,48$), при ГКО 1,08 нг/мл у мужчин и 1,49 у женщин ($p = 0,52$). Взаимосвязь между

Таблица 1

Содержание sRANK, sRANKL, IL-6 и кальцитонин в сыворотке крови при гигантоклеточной опухоли и доброкачественных новообразованиях костей

Категория обследованных пациентов	Количество	sRANK, нг/мл		sRANKL, пмоль/л		IL-6, пг/мл		Кальцитонин, пг/мл	
		$M \pm m$	Медиана	$M \pm m$	Медиана	$M \pm m$	Медиана	$M \pm m$	Медиана
Контроль	131	$0,94 \pm 0,131$	0,71	$0,27 \pm 0,03$	0,18	$0,61 \pm 0,14$	0,20	$1,43 \pm 0,29$	1,15
ДНО	46	$1,24 \pm 0,50$	0,93	$0,27 \pm 0,06$	0,17	$2,38 \pm 1,28$	2,38	$2,32 \pm 0,51$	2,30
ГКО	31	$2,01 \pm 0,772$	1,45	$0,36 \pm 0,07$	0,23	$2,35 \pm 0,60$	1,06	$2,65 \pm 0,33$	2,30

Примечание: $P1vs2 < 0,05$.

возрастом пациентов и содержанием sRANK в сыворотке крови также отсутствовала ($r = 0,14$; $p = 0,2$) в контроле, ($r = -0,27$; $p = 0,18$) при ГКО, ($r = 0,02$; $p = 0,92$) – при ДНО.

sRANKL выявлен в сыворотке крови 75 % практически здоровых доноров, у 89 % больных с ДНО и у 90 % больных ГКО.

Достоверных различий в содержании sRANKL в сравниваемых подгруппах не выявили (табл. 1).

В контроле среднее содержание составило $0,27 \pm 0,03$ пмоль/л (медиана – 0,71; пределы колебаний 0,07–3,56), у пациентов с ГКО – $0,36 \pm 0,07$ пмоль/л (медиана – 0,23; пределы колебаний 0,01–1,66), при ДНО – $0,27 \pm 0,06$ пмоль/л (медиана – 0,17; пределы колебаний 0,01–2,48). Достоверных отличий в содержании sRANKL в сыворотке крови с учетом пола ни в контроле, ни при новообразованиях костей не выявили. В контроле медиана sRANKL у женщин была равна 0,16 пмоль/л, у мужчин 0,19 пмоль/л ($p = 0,91$), при ДНО – у мужчин 0,18 пмоль/л, у женщин – 0,13 пмоль/л ($p = 0,69$), при ГКО 0,15 пмоль/л у мужчин и 0,26 пмоль/л у женщин ($p = 0,93$). Взаимосвязь между возрастом пациентов и содержанием sRANKL в сыворотке крови в контроле и при ГКО отсутствовала соответственно ($r = -0,12$; $p = 0,28$) и ($r = 0,004$; $p = 0,98$). При ДНО выявлена тенденция к отрицательной корреляции между возрастом пациентов и уровнем sRANKL в сыворотке крови ($r = -0,32$; $p = 0,05$).

Значимые уровни IL-6 обнаружили в сыворотке крови в 51 % здоровых доноров, у 69 % больных ДНО и у 80 % больных ГКО. В контроле среднее содержание IL-6 составило $0,61 \pm 0,14$ пг/мл (медиана – 0,20; пределы колебаний 0,04–3,74), у пациентов с ГКО и ДНО они были выше, и по среднему содержанию и по медиане, чем у практически здоровых людей, однако, статистический анализ достоверных различий не выявил ($2,35 \pm 0,60$ пг/мл, медиана – 1,06, пределы колебаний 0,06–10,71; $p = 0,08$) при ГКО – $2,38 \pm 1,28$ пг/мл (медиана – 2,38, пределы колебаний 0,05–29,2; $p = 0,087$) при ДНО (табл. 1). Достоверных отличий в содержании IL-6 в сыворотке крови с учетом пола в контроле и при ДНО не выявили: в контроле медиана IL-6 у женщин была равна 0,18 пг/мл, у мужчин 0,21 пг/мл ($p = 0,36$), при ДНО – у мужчин 0,16 пг/мл, у женщин – 0,29 пг/мл ($p = 0,26$). При ГКО содержание IL-6 в сыворотке крови у женщин было достоверно выше, чем у мужчин: медиана – 0,56 пг/мл у мужчин и 1,86 пг/мл у женщин ($p = 0,02$). Взаимосвязь между возрастом пациентов и содержанием IL-6 в сыворотке крови всех групп сравнения отсутствовала ($r = -0,12$; $p = 0,51$ в контроле, $r = -0,29$; $p = 0,89$ при ГКО и $r = -0,02$; $p = 0,93$ при ДНО).

Частота выявления уровней кальцитонина, отличных от нуля, в сыворотке крови практически здоровых людей составила 44 %, у больных ДНО – 50 %, у больных ГКО – 77 %.

В контроле средние показатели значимых уровней кальцитонина равнялись $1,43 \pm 0,29$ пг/мл (медиана – 1,15, пределы колебаний 1,11–2,30), у пациентов с ГКО – $2,65 \pm 0,33$ пг/мл (медиана – 2,30, пределы колебаний 1,16–3,50), при ДНО – $2,32 \pm 0,51$ пг/мл (медиана – 2,30, пределы колебаний 1,15–4,70) (табл. 1). Известно, что уровень кальцитонина в периферической крови зависит от пола и возраста [8]. При ГКО взаимосвязь между возрастом пациентов и содержанием кальцитонина отсутствовала ($r = 0,2$; $p = 0,6$).

Многофакторный корреляционный анализ между уровнями sRANK, sRANKL, интерлейкина-6 (IL-6) и кальцитонина в сыворотке крови выявил достоверную зависимость только между уровнями sRANK и IL-6 в группе пациентов с ДНО ($r = 0,9$; $p = 0,01$).

Подводя итоги настоящего исследования, можно заключить, что частота выявления значимых уровней sRANK, sRANKL IL-6 и кальцитонина в сыворотке крови практически здоровых людей была ниже, чем при ДНО и ГКО. Среднее содержание sRANK в сыворотке крови больных ГКО было достоверно выше, чем у практически здоровых людей ($p = 0,04$), различий в уровнях sRANKL не выявили, уровни IL-6 при ГКО и ДНО были выше и по среднему содержанию и по медиане относительно здоровых людей, однако, статистический анализ достоверных различий не выявил. Отличий в содержании sRANK и IL-6 в сыворотке крови с учетом пола и возраста ни в одной из групп сравнения не обнаружили. При ДНО обнаружена тенденция к отрицательной корреляционной связи между возрастом пациентов и уровнем sRANKL в сыворотке крови ($r = -0,32$; $p = 0,05$). При ГКО содержание IL-6 в сыворотке крови у женщин было достоверно выше, чем у мужчин ($p = 0,02$). При ГКО отсутствовала взаимосвязь между возрастом пациентов и содержанием кальцитонина в сыворотке крови.

Таким образом, течение заболевания у пациентов гигантоклеточной опухолью кости, которые находились под нашим наблюдением, характеризовалось повышением уровней RANK в сыворотке крови и отсутствием корреляции между возрастом пациентов и содержанием кальцитонина в крови, что может быть связано с патогенезом заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований по изучению содержания RANK в периферической крови при ГКО для изучения возможности его использования в качестве маркера заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nishimura S., Hashimoto K., Tan A., Yagyū Y., Akagi M. Successful treatment with denosumab in a patient with sacral giant cell tumor of bone refractory to combination therapy with arterial embolization and zoledronic acid: a case report // *Mol. Clin. Oncol.* 2017. V. 6 (3). P. 307-310.
2. Ouyang H.Q., Jiang L., Liu X.G., Wei F., Yang S.M., Meng N., Jiang P., Yu M., Wu F.L., Dang L., Zhou H., Zhang H., Liu Z.J. Recurrence factors in giant cell tumors of the spine // *Chin. Med. J.* 2017. V. 130 (13). P. 1557-1563. DOI: 10.4103/0366-6999.208239
3. Miller I.J., Blank A., Yin S.M., McNickle A., Gray R., Gitelis S. A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases // *Diagn Pathol.* 2010. V. 5 (62). P. 1746-1596. DOI: 10.1186/1746-1596-5-6
4. Martin C., McCarthy E.F. Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature // *Iowa. Orthop. J.* 2010. V. 30. P. 69-75.
5. Chawla S., Henshaw R., Seeger L., Choy E., Blay J.Y., Ferrari S., Kroep J., Grimer R., Reichardt P., Rutkowski P., Schuetz S., Skubitz K., Staddon A., Thomas D., Qian Y., Jacobs I. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study // *Lancet. Oncol.* 2013. V. 14 (9). P. 901-908. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
6. Ueda T., Morioka H., Nishida Y., Kakunaga S., Tsuchiya H., Matsumoto Y., Asami Y., Inoue T., Yoneda T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: A multicenter phase II trial // *Ann. Oncol.* 2015. V. 26 (10). P. 2149-2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307
7. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., Stalley P.D., Dijkstra S.P., Pienkowski A., Vaz G., Wunder J.S., Seeger L.L., Feng A., Roberts Z.J., Bach B.A. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone // *Ann. Surg.*

Oncol. 2015. V. 22 (9). P. 2860-2868. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9

8. *Rosario P.W., Calsolari M.R.* Basal Serum Calcitonin, After Calcium Stimulation, and in the Needle Washout of Patients with Thyroid Nodules and Mild or Moderate Basal Hypercalcitoninemia // *Horm. Metab. Res.* 2017. V. 49 (2). P. 129-134. DOI: 10.1055/s-0042-121895

БЛАГОДАРНОСТИ: Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 15-03-00521).

Поступила в редакцию 17 июля 2017 г.

Бабкина Ирина Валентиновна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: docbabkina@rambler.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, e-mail: esgershtein@gmail.com

Алферов Александр Андреевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: biochimia@yandex.ru

Соловьев Юрий Николаевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, e-mail: biochimia@yandex.ru

Бондарев Александр Викторович, Московская городская онкологическая больница № 62, пос. Истра, Красногорский р-он, Московская обл., Российская Федерация, хирург-онколог 3 хирургического отделения, e-mail: biochimia@yandex.ru

Щупак Михаил Юрьевич, Московская городская онкологическая больница № 62, пос. Истра, Красногорский р-он, Московская обл., Российская Федерация, зав. 3 хирургическим отделением, врач-хирург, e-mail: biochimia@yandex.ru

Булывева Ирина Владиславовна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, e-mail: biochimia@yandex.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Алиев Мамед Джавадович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ детской онкологии и гематологии, e-mail: biochimia@yandex.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией клинической биохимии, e-mail: biochimia@yandex.ru

UDC 611.7+71

DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1416-1421

COMPONENTS OF RANK/RANKL LIGAND-RECEPTOR SYSTEM, INTERLEUKIN-6 AND CALCITONIN IN BLOOD SERUM OF GIANT-CELL BONE TUMOR AT PATIENTS

© I.V. Babkina¹, E.S. Gershteyn¹, A.A. Alferov¹, Y.N. Solovev¹,
A.V. Bondarev², M.Y. Shchupak², I.V. Bulycheva¹, N.A. Ognerubov³,
M.D. Aliev¹, N.E. Kushlinskiy¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

23 Kashirskoe Rte., Moscow, Russian Federation, 115478

²Moscow City Oncology Hospital no. 62

27 Settle. Istra, Krasnogorskiy region, Moscow province, Russian Federation, 143423

³Tambov State University named after G.R. Derzhavin

33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000

E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Relevance: giant cell bone tumor (GCBT) is attributed to a separate category in the International Histological Classification of Bone Tumors WHO, and according to its clinical characteristics belongs to borderline tumors. GCBT comprises 4–8 % of all primary bone tumors, more often has a benign course, but in a number of cases (2–3 %) demonstrates aggressive growth with malignant transformation of the tumor and metastases in the lungs. Most clinical studies devoted to evaluation of expression of biologically active substances in all

bone formations are performed directly on the tumor tissue, while those performed in peripheral blood, the most accessible biological material, are singular.

The aim of the study was to investigate the content of soluble receptor activator of NF- κ B (sRANK), its soluble ligand (sRANKL), interleukin-6 (IL-6) and calcitonin in blood serum of patients with GCBT, benign bone neoplasms, as well as practically healthy persons for evaluation of possible interrelations between the markers' levels and clinical and pathological characteristics of the diseases.

Material and methods: 31 GCBT patients and 46 patients with benign bone neoplasms were examined. The study group enclosed 41 men and 36 women aged 20–63 years (median – 35 years), the control group consisted of 131 practically healthy persons – 59 men and 72 women of the corresponding age. In all patients the diagnosis was established for the first time and confirmed by histological examination of the tumor. All markers were measured before the onset of specific treatment using standard ELISA kits: Biomedica Medizinprodukte for sRANKL, Uscn Life Science Inc for sRANK, R&D for IL-6, and Biomerica for calcitonin.

Results: the frequency of detection of sRANK, sRANKL, IL-6 and calcitonin measurable levels in practically healthy persons' serum was lower than in that of patients with benign and tumor-like bone lesions and GCBT. Mean serum content of sRANK in GCBT patients was significantly higher than in practically healthy persons ($p = 0.04$), differences in sRANKL levels were not revealed. IL-6 levels in GCBT and benign bone tumor patients' sera were higher than in control, but statistical analysis did not reveal significant differences. There were no sex or age differences in sRANK and IL-6 serum content in any of the compared groups. In the combined group of patients with various benign processes in the bones revealed a tendency to a negative correlation between patients' age and serum sRANKL level was revealed ($r = -0.32$, $p = 0.05$). Serum IL-6 levels were significantly higher in female than in male patients with GCBT ($p = 0.02$). No relationship was found between patients' age and serum calcitonin content in GCBT patients.

Conclusion: the clinical course of the disease in GCBT patients enclosed in this study was characterized by an increase of serum RANK levels and a lack of correlation between patients' age and calcitonin content in the blood, that may reflect peculiarities of the pathogenesis of this disease. The results obtained testify to the prospects of further studies of RANK content in peripheral blood of GCBT patients for its evaluation as a potential serological marker for this disease.

Keywords: sRANK; sRANKL; IL-6; calcitonin; giant cell bone tumor

REFERENCES

1. Nishimura S., Hashimoto K., Tan A., Yagyu Y., Akagi M. Successful treatment with denosumab in a patient with sacral giant cell tumor of bone refractory to combination therapy with arterial embolization and zoledronic acid: a case report. *Mol. Clin. Oncol.*, 2017, vol. 6 (3), pp. 307-310.
2. Ouyang H.Q., Jiang L., Liu X.G., Wei F., Yang S.M., Meng N., Jiang P., Yu M., Wu F.L., Dang L., Zhou H., Zhang H., Liu Z.J. Recurrence factors in giant cell tumors of the spine. *Chin. Med. J.*, 2017, vol. 130 (13), pp. 1557-1563. DOI: 10.4103/0366-6999.208239
3. Miller I.J., Blank A., Yin S.M., McNickle A., Gray R., Gitelis S. A case of recurrent giant cell tumor of bone with malignant transformation and benign pulmonary metastases. *Diagn. Pathol.*, 2010, vol. 5 (62), pp. 1746-1596. DOI: 10.1186/1746-1596-5-6
4. Martin C., McCarthy E.F. Giant cell tumor of the sacrum and spine: series of 23 cases and a review of the literature. *Iowa Orthop. J.*, 2010, vol. 30, pp. 69-75.
5. Chawla S., Henshaw R., Seeger L., Choy E., Blay J.Y., Ferrari S., Kroep J., Grimer R., Reichardt P., Rutkowski P., Schuetze S., Skubititz K., Staddon A., Thomas D., Qian Y., Jacobs I. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet. Oncol.*, 2013, vol. 14 (9), pp. 901-908. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
6. Ueda T., Morioka H., Nishida Y., Kakunaga S., Tsuchiya H., Matsumoto Y., Asami Y., Inoue T., Yoneda T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann. Oncol.*, 2015, vol. 26 (10), pp. 2149-2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307
7. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., Stalley P.D., Dijkstra S.P., Pienkowski A., Vaz G., Wunder J.S., Seeger L.L., Feng A., Roberts Z.J., Bach B.A. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann. Surg. Oncol.*, 2015, vol. 22 (9), pp. 2860-2868. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9
8. Rosario P.W., Calsolari M.R. Basal Serum Calcitonin, after calcium stimulation, and in the needle washout of patients with thyroid nodules and mild or moderate basal hypercalcitoninemia. *Horm. Metab. Res.*, 2017, vol. 49 (2), pp. 129-134. DOI: 10.1055/s-0042-121895

ACKNOWLEDGEMENTS: The work is fulfilled under support of Russian Fund of Fundamental Research (grant no. 15-03-00521).

Received 17 July 2017

Babkina Irina Valentinovna, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Leading Research Worker, e-mail: docbabkina@rambler.ru

Gershteyn Elena Sergeevna, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Leading Research Worker, e-mail: esgershtein@gmail.com

Alferov Aleksandr Andreevich, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, e-mail: biochimia@yandex.ru

Solov'ev Yuriy Nikolaevich, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Main Research Worker, e-mail: biochimia@yandex.ru

Bondarev Aleksandr Viktorovich, Moscow City Oncology Hospital no. 62, Settle. Istra, Krasnogorskiy region, Moscow province, Russian Federation, Oncology Surgeon of 3 Department of Surgery, e-mail: biochimia@yandex.ru

Shchupak Mikhail Yurevich, Moscow City Oncology Hospital no. 62, Settle. Istra, Krasnogorskiy region, Moscow province, Russian Federation, Head of 3 Department of Surgery, Surgeon, e-mail: biochimia@yandex.ru

Bulycheva Irina Vladislavovna, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Autopsist, e-mail: biochimia@yandex.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Aliev Mamed Dzhavadovich, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician RAS, Director of SRI of Children Oncology and Hematology, e-mail: biochimia@yandex.ru

Kushlinskiy Nikolay Evgenevich, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@yandex.ru

Для цитирования: Бабкина И.В., Герштейн Е.С., Алферов А.А., Соловьев Ю.Н., Бондарев А.В., Щупак М.Ю., Булычева И.В., Огнерубов Н.А., Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е. Компоненты лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL, интерлейкин-6 и кальцитонин в сыворотке крови при гигантоклеточной опухоли кости // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2017. Т. 22. Вып. 6. С. 1416-1421. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1416-1421

For citation: Babkina I.V., Gershteyn E.S., Alferov A.A., Solov'ev Yu.N., Bondarev A.V., Shchupak M.Yu., Bulycheva I.V., Ognerubov N.A., Aliev M.D., Kushlinskiy N.E. Komponenty ligand-retseptornoy sistemy RANK/RANKL, interleykin-6 i kal'tsitonin v syvorotke krovi pri gigantokletochnoy opukholi kosti [Components of RANK/RANKL ligand-receptor system, interleukin-6 and calcitonin in blood serum of giant-cell bone tumor at patients]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 1416-1421. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1416-1421 (In Russian, Abstr. in Engl.).