

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 1. С. 123-132.
Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 1. P. 123-132.

Обзорная статья

УДК 577.112:616.71-004.8-06:616.74-003.974-08(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-123-132>

Гетеротопическая оссификация как побочный эффект применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков

У.Ф. Мухаметов¹, С.В. Люлин², Д.Ю. Борзунов³, И.Ф. Гареев^{4✉}, О.А. Бейлерли⁶, А.А. Суфианов^{4,5}

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

² Медицинский центр Кармель, Челябинск, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень, Россия

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁶ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ильгиз Фанилевич Гареев, ilgiz_gareev@mail.ru

Аннотация

Введение. Гетеротопическая оссификация (ГО), также известная как оссифицирующий миозит, параостеоартропатия и гетеротопическая кальцификация, среди прочего, является часто встречающимся патологическим состоянием, которое относится к эктопическому образованию кости в мягких тканях. Хотя не до конца понятным остаётся молекулярный механизм ГО, считается, что передача сигналов костных морфогенетических белков (BMPs) играет ключевую роль в общем процессе ГО. На сегодняшний день уже активно используются в клинической практике рекомбинантный человеческий BMP-2 (rhBMP-2) и рекомбинантный человеческий BMP-7 (rhBMP-7) в восстановлении костных дефектов. Однако, несмотря на положительные стороны использования rhBMPs, имеется ряд побочных эффектов, одним из которых является ГО. **Цель.** В данной работе мы продемонстрируем случаи ГО после использования rhBMPs как в клинических, так и в доклинических исследованиях; попытаемся объяснить связь между сигнальными путями BMPs и процессом ГО, а также возможности предотвращения и лечения процесса ГО. **Материалы и методы.** Используя базы данных PubMed, Embase, базу данных Кокрановской библиотеки (Cochrane Database) и Google Scholar, мы провели всесторонний поиск оригинальных работ, обзоров литературы, клинических случаев и мета-анализов, демонстрирующих причинно-следственную связь между применением rhBMPs в терапевтических целях и ГО как осложнением. **Результаты.** В данной обзорной статье проанализированы возможности терапевтического применения rhBMPs в нейрохирургии и травматологии и ортопедии как в клинических, так и в доклинических исследованиях. В частности, эти исследования подтверждают, что формирование эктопической кости является одним из побочных эффектов после применения rhBMPs. Кроме того, освещены молекулярные механизмы процесса ГО, а также возможности современных методов профилактики и лечения ГО. **Заключение.** Согласно базе данных FDA по безопасности применения rhBMP-2 и rhBMP-7, частота нежелательных эффектов в виде ГО колеблется от 1 до 10 %. Тем не менее, на сегодняшний день клиническое применение rhBMP-2 и rhBMP-7 оправдано, особенно когда отсутствуют альтернативные заменители костного трансплантата.

Ключевые слова: гетеротопическая оссификация, рекомбинантный, костные морфогенетические белки, механизм, лечение

Для цитирования: Гетеротопическая оссификация как побочный эффект применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков / У.Ф. Мухаметов, С.В. Люлин, Д.Ю. Борзунов, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, А.А. Суфианов // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 1. С. 123-132. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-123-132>

Review article

Heterotopic ossification as a side effect of the use of recombinant human bone morphogenetic proteins

U.F. Mukhametov¹, S.V. Lyulin², D.Yu. Borzunov³, I.F. Gareev^{4✉}, O.A. Beylerli⁶, A.A. Sufianov^{4,5}

¹ Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Medical Center Carmel, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Corresponding author: Ilgiz F. Gareev, ilgiz_gareev@mail.ru

Abstract

Introduction Heterotopic ossification (HO), also known as myositis ossification, paraosteoarthropathy, or heterotopic calcification, among others, is a common pathological condition that refers to ectopic bone formation in soft tissues. Although the molecular mechanism of HO is not fully understood, it is believed that signaling of bone morphogenetic proteins (BMPs) plays a key role in the overall process of HO. Today, recombinant human BMP-2 (rhBMP-2) and recombinant human BMP-7 (rhBMP-7) have been already actively used in clinical practice in the treatment of bone defects. However, despite the positive sides of using rhBMPs, there are a number of side effects, one of which is HO. **Purpose** In this study, we demonstrate cases of HO following the use of rhBMPs in both clinical and preclinical studies and make an attempt to explain the relationship between the signaling pathways of BMPs and the HO process, as well as the possibilities of preventing and treating the HO process. **Materials and methods** PubMed, Embase, the Cochrane Database, and Google Scholar were comprehensively searched for original articles, literature reviews, case reports, and meta-analyses demonstrating a causal relationship between therapeutic rhBMPs and HO as a complication. **Results** This review analyzes the potential for therapeutic use of rhBMPs in neurosurgery and traumatology and orthopedics, demonstrated by both clinical and preclinical studies. In particular, the studies confirm that ectopic bone formation is one of the side effects following administration of rhBMPs. Moreover, the molecular mechanisms of the HO process were highlighted, and the possibilities of modern methods of prevention and treatment of HO were discussed. **Conclusion** According to the FDA safety database for rhBMPs, the rates of adverse effects related to HO range from 1 % to 10 %. However, to date, the clinical use of rhBMPs is justified, especially when there are no alternative substitutes for bone grafting.

Keywords: heterotopic ossification, recombinant, bone morphogenetic proteins, mechanism, treatment

For citation: Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu., Gareev I.F., Beylerli O.A., Sufianov A.A. Heterotopic ossification as a side effect of the use of recombinant human bone morphogenetic proteins. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 1, pp. 123-132. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-1-123-132>

ВВЕДЕНИЕ

Гетеротипическая оссификация (ГО), также известная как оссифицирующий миозит, параостеоартропатия и гетеротопическая кальцификация – это образование эктопической пластинчатой кости в мягких тканях [1]. Если говорить о приобретённой ГО, то данный патологический процесс является осложнением травм центральной нервной системы (ЦНС), повреждений мягких тканей при ожогах, травмах или хирургических вмешательствах [1]. Знания о молекулярных механизмах, которые приводят к образованию ГО, и клетках-предшественниках, участвующих в этом процессе, все еще ограничены. Различные популяции клеток-предшественников могут быть возможными предвестниками развития ГО. Исследования *in vivo* показывают, что клетки-предшественники могут варьировать в зависимости от подтипа ГО. Данные исследования демонстрируют, что эндотелиальные клетки (ЭК), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и перициты, присутствующие в поперечно-полосатой мускулатуре, сухожилиях и соединительной ткани, или даже циркулирующие стволовые клетки / клетки-предшественники могут быть источником развития ГО [1, 2]. Также известно, что травма, которая приводит к местной воспалительной реакции, активирует определённые сигнальные пути, участвующие непосредственно в развитии ГО. К тому же, недавние исследования *in vitro* и *in vivo* доказали роль клеток иммунной системы, особенно моноцитов / макрофагов, на ранних стадиях развития ГО [2, 3]. В частности, эти исследования подтверждают важность моноцитов / макрофагов в индукции нейrogenных и генетических форм ГО. Ак-

тивированные моноциты / макрофаги экспрессируют остеоиндуктивные сигнальные факторы в ходе ГО (рис. 1). Таким образом, присутствие клеток отражает повышенную секрецию факторов роста, цитокинов / хемокинов, стимулирующих ГО, таких как интерлейкины (IL-6 и IL-10), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), нейротрофин 3 (NT3) и костные морфогенетические белки (BMPs) (BMP-2, 4 и 7) [4, 5].

Одним из наиболее мощных остеоиндуктивных факторов роста являются многофункциональные цитокины, принадлежащие к суперсемейству TGF- β , а именно BMPs. BMPs оказывают значительное остеоиндуктивное воздействие на различные стадии процесса заживления костей после травм, такие как воспалительная реакция, ангиогенез, образование мягкой и твердой мозоли и ремоделирование кости [6]. Как было показано в доклинических и клинических исследованиях, применение рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков (rhBMPs) обеспечивает образование кости *de novo*, ускоряет время восстановления костной ткани после травм и предотвращает несращение или отсроченное сращение [7]. Например, одно из обоснований их использования при открытых переломах основано на концепции, согласно которой ускорение регенерации костной ткани и предотвращение несращений снизят частоту осложнений и уменьшат потребность в повторных хирургических вмешательствах [8]. Помимо того, что BMPs обладают остеоиндуктивными свойствами, существуют научные исследования с доказательством того, что BMPs могут стимулировать ангиогенез [7].

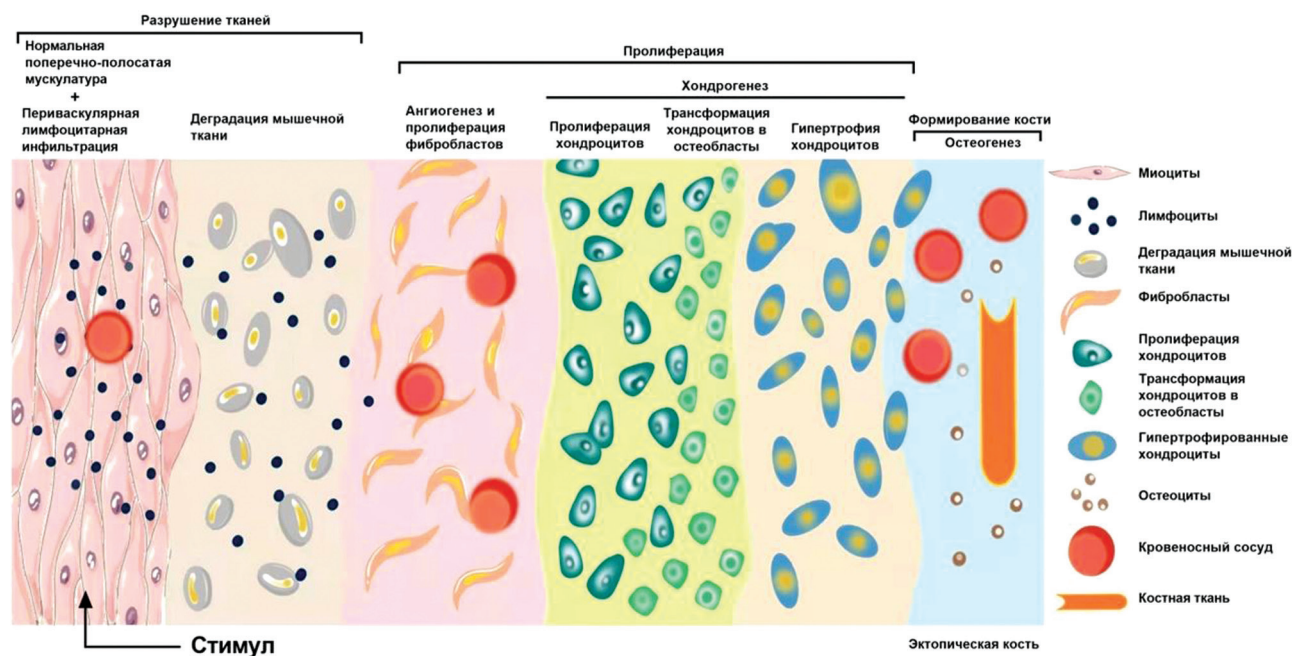


Рис. 1. Схематическое изображение стадии процесса гетеротопической оссификации (ГО). Формирование эктопической кости можно разделить на три стадии: 1) под воздействием различных стимулов или факторов происходит скопление большого количества периваскулярных лимфоцитов за счет преодоления сосудистого барьера и их миграции в раннюю область ГО в пределах поперечнополосатой мускулатуры, что сопровождается разрушением соединительнотканной структуры; 2) пролиферация клеток соединительной ткани с разрушением поперечнополосатой мускулатуры с высвобождением воспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, стимулируют фиброплазию и ангиогенез; 3) прослеживается синтез ряда факторов роста, индуцирующих остеогенез, которые вызывают образование и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в хондроциты и остеобласты в локальном воспалительном микроокружении. Результатом этих процессов дифференциации является образование эктопической кости в области повреждения ткани (авторский рисунок)

Однако, несмотря на значительные положительные эффекты rhBMPs, их широкое использование в практической медицине ограничено из-за ряда недостатков: быстрая деградация, высокая стоимость производства, необходимость применения в высоких дозах, остеолит и ГО. В данной работе мы продемонстрируем слу-

чай ГО после использования rhBMPs как в клинических, так и в доклинических исследованиях. В дополнение к этому мы попытаемся объяснить связь между сигнальными путями BMPs и процессом ГО, а также возможности предотвращения возникновения ГО после применения rhBMPs.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели всесторонний поиск оригинальных работ, обзоров литературы, клинических случаев и мета-анализов, демонстрирующих причинно-следственную связь между применением rhBMPs в терапевтических целях и ГО как осложнением. Базы данных, включая PubMed, Embase, базу данных Кокрановской библиотеки (Cochrane Database) и Google Scholar, были использованы для получения всех соответствующих исследований в период август-сентябрь 2021 года. Ключевые слова, включая «костные морфогенетические белки» или «рекомбинантные костные морфогенетические

белки», или «факторы роста», или «семейство TGF- β », «гетеротопическая оссификация» или «экзотопическая кость», или «оссифицирующий миозит», или «патоморфология», или «осложнения» и «клинические исследования», или «доклинические исследования», или «терапия и профилактика», или «молекулярный механизм», или «побочный эффект». Кроме того, выполнялся поиск в списке литературы каждого соответствующего исследования для выявления других актуальных работ. Блок-схема систематического обзора представлена на рисунке 2.

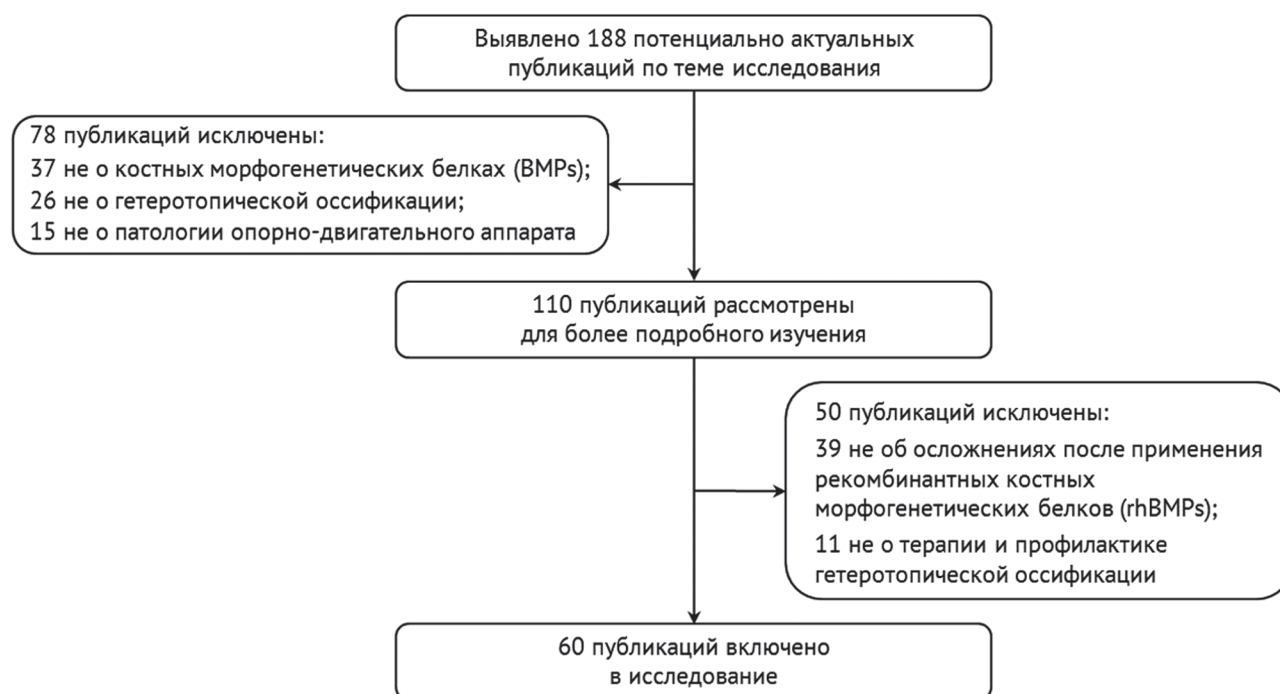


Рис. 2. Блок-схема систематического обзора

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. BMPs и ГО

Местный воспалительный процесс приводит к миграции, размножению и дифференцировке множества типов клеток, включая клетки-предшественники [2]. Однако молекулярный механизм, лежащий в основе процесса различных форм ГО, до сих пор полностью не изучен. Считается, что популяция клеток-предшественников, индуктивные факторы роста и благоприятная среда могут способствовать ГО. Хорошо известно, что дифференцировке клеток-предшественников по хондрогенному пути и эндохондральному окостенению способствуют различные факторы, включая передачу сигналов BMPs и факторы транскрипции [8].

Согласно теории Кап и др., вероятно, существует один консервативный механизм, участвующий одновременно во многих типах ГО [9]. Более того, недавние данные предполагают вероятность центральной роли BMPs в патогенезе ГО, наряду с другими факторами роста и факторами транскрипции, участвующими в перекрестном взаимодействии между нижестоящими сигнальными путями BMPs [10].

BMPs является членом суперсемейства TGF- β , которые необходимы для эмбрионального развития и поддержания тканевого гомеостаза. BMP-индуцированное костеобразование происходит не только в нормальных условиях, но и при патоло-

гических процессах. Повышенная передача сигналов BMPs, вызванная дефектом ауторегулирующей петли, уже была подтверждена в лимфоцитах пациентов с ГО [11]. Более того, высокие уровни BMP-2 и BMP-7 наблюдались в сыворотке крови пациентов после травм ЦНС [12, 13]. Также экспрессия BMP-2, 4, 7 и 9 была значительно увеличена в животных моделях ГО, вызванной повреждением спинного мозга [14]. BMP-2, 4, 7 и 9 следует рассматривать как одних из основных кандидатов BMPs в патофизиологии ГО. Лиганды BMPs передают сигнал через тетрамерный комплекс рецепторов типа I и типа II. Было идентифицировано семь рецепторов типа I (Активин-рецептор-подобная киназа 1-7 (ALK1-7)), среди которых BMPs преимущественно связывается с ALK 1, 2, 3 и 6. Как только лиганды связываются с рецепторами костного морфогенетического белка типа II (рецептор активина А типа II (ACVR2A или Act 2A) и рецептор активина 2B типа II (ACVR2B или Act 2B)), они трансфосфорилируют друг друга с активацией киназы рецепторов типа I, где в последующем активированные киназы рецепторов I типа фосфорилируют R-Smads (Smad 1, Smad 5 и Smad 8), чтобы вызвать образование комплекса со Smad 4. Впоследствии комплекс перемещается в ядро клетки, где активирует экспрессию целевого гена (рис. 3) [6, 15]. Таким образом, широко признано, что нарушение регуляции передачи сигналов BMPs ведет к ГО.

2. Дозирование и носители

Было высказано предположение, что высокие дозы вводимых rhBMPs могут привести к формированию эктопической кости [16–18]. Во всех проведенных клинических испытаниях диапазон дозирования rhBMP сильно варьирует. Считается, что ГО может быть вызвана супрафизиологическими дозами rhBMPs, которые должны использоваться у людей для эффективного лечения, чтобы преодолеть короткий период полувыведения BMPs и быстрый их клиренс *in vivo* (~ 6–7 мин.) [19]. Например, Boraiah и др. сообщили о высоком риске образования ГО при лечении сложных переломов большеберцовой кости с использованием высоких доз rhBMP-2 [20]. Клинические дозы rhBMP-2 обычно могут варьировать от 0,1 до 0,5 мг/кг массы тела, хотя также сообщалось о применении таких высоких доз как 1 мг/кг массы тела [21]. Представленные в таблице 1 дозы применения rhBMPs в клинических исследованиях в основном составляли от 1,4 до 12 мг [16–18, 22–28]. Результаты некоторых из этих работ представляют доказательства того, что положительный результат может быть достигнут при использовании низких доз rhBMPs, и предполагают, что этим обусловлен более низкий показатель частоты осложнений ГО. Однако ограничения существующих исследований значительны и не позволяют сделать однозначных выводов о дозозависимых осложнениях в виде формирования эктопической кости при использовании rhBMPs.

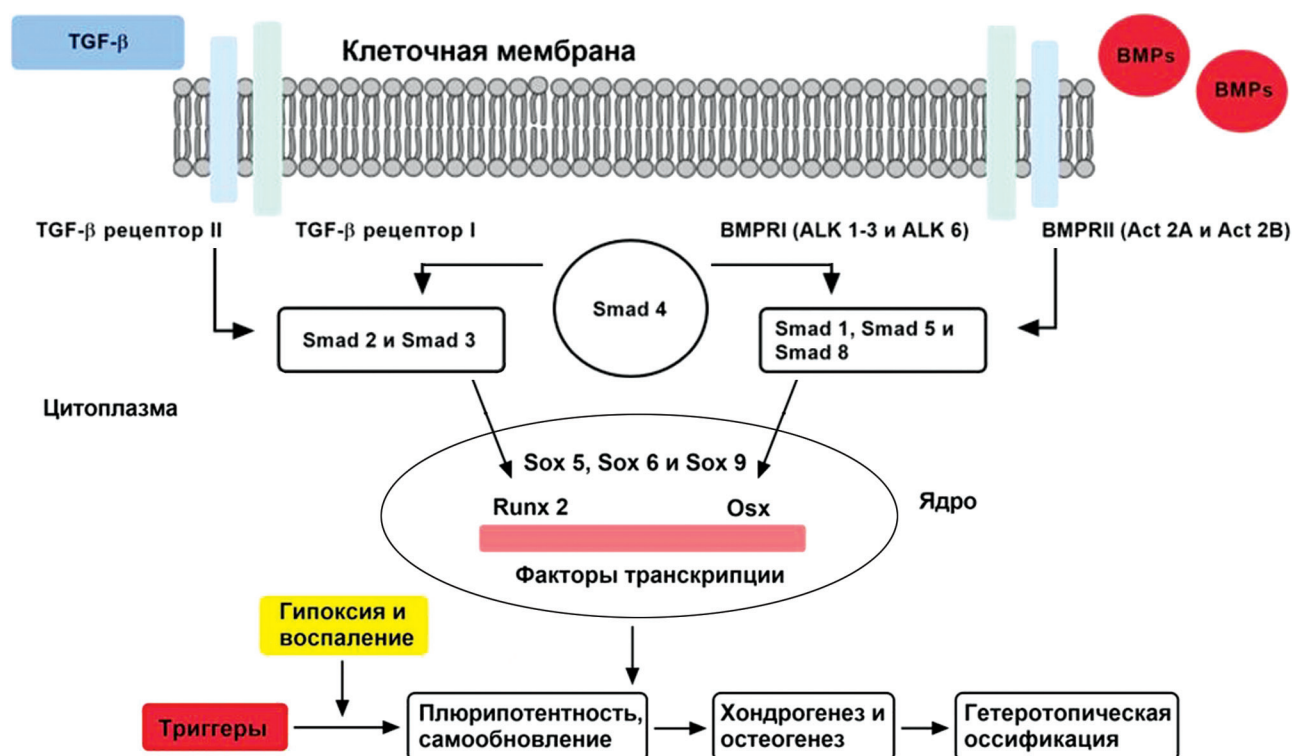


Рис. 3. Регуляция сигнального пути BMP/TGF-β/Smad при гетеротопической оссификации. Сигнальный путь BMP/TGF-β инициируется тетрамерным комплексом рецепторов типа I и типа II. Как только лиганды связываются с рецепторами типа II, они трансфосфорилируют друг друга и активируют киназы рецепторов типа I с последующим фосфорилированием комплекса R-Smads (Smad 1, Smad 2, Smad 3, Smad 5 и Smad 8) со Smad 4. Комплексы перемещаются в ядро, где они привлекают факторы транскрипции для регулирования экспрессии генов-мишеней. Путь передачи сигналов BMPs участвует в общем развитии гетеротопической оссификации, включая воспаление и гипоксию. BMPs, костные морфогенетические белки; TGF-β, трансформирующий фактор роста-β; ALK, активин-рецептор-подобная киназа; Sox, SRY-бокс транскрипционный фактор; BMPRI, рецептор костного морфогенетического белка типа I; BMPRII, рецептор костного морфогенетического белка типа II; Runx 2, связанный с Runt фактор транскрипции 2; Osx, остеорикс; Act, актин (авторский рисунок)

Таблица 1

Применение рекомбинантных костных морфогенетических белков (rhBMPs) в клинической практике с последующим развитием гетеротопической оссификации (по данным литературы)

rhBMPs	Процедура	Дизайн исследования	Количество пациентов, n	Дозировка, мг	Носитель	Успешность процедуры, n (%)	Гетеротопическая оссификация, n (%)	№ источника
rhBMP-2	PLIF	Рандомизированное проспективное многоцентровое исследование	34	4–8	Абсорбируемая коллагеновая губка	31 (92)	26 (75)	16
rhBMP-2	TLIF и PLIF	Проспективное наблюдательное исследование	23	4,2	Абсорбируемая коллагеновая губка	23 (100)	5 (21)	22
rhBMP-2	PLIF	Проспективное наблюдательное исследование	17	12	Абсорбируемая коллагеновая губка	17 (100)	1 (6)	23
rhBMP-2	PLIF	Проспективное наблюдательное исследование	30	1,4	Абсорбируемая коллагеновая губка	29 (97)	2 (7)	24
rhBMP-2	TLIF	Ретроспективное когортное исследование	933	1,0	INFUSE (Medtronic)	863 (92,5)	125 (13,5)	25
rhBMP-2	Лечение дефекта вертлужной впадины при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава	Клинический случай	1	2,8	–	1 (100)	1 (100)	17
rhBMP-2	Остеонекроз головки бедренной кости	Ретроспективное когортное исследование	46	4	–	38 (83,3)	8 (17,3)	18
rhBMP-7	Лечение несращений длинных трубчатых костей	Ретроспективное когортное исследование	84	3,3	Бычий коллаген I типа	68 (80,9)	15 (17,8)	26
rhBMP-2 и rhBMP-7	Лечение острых переломов и отсроченного сращения	Серия клинических случаев	4	По протоколу продукта	Infuse и OP-1	4 (100)	4 (100)	27
rhBMP-7	Лечение несращения дистального отдела плечевой кости	Клинический случай	1	3,5	OP-1	1 (100 %)	1 (100 %)	28

Аббревиатуры: PLIF – задний поясничный межтеловой спондилодез; TLIF – трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез; rhBMP – рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок; OP-1 – остеогенный белок-11.

Текущий стандартный носитель – абсорбируемая коллагеновая губка, которая доставляет rhBMPs посредством физической абсорбции белка на материале имплантата. Тем не менее, это ограничено “взрывным” высвобождением и просачиванием белков за пределы предполагаемого места имплантации [29]. Поэтому данные супрафизиологические дозы rhBMPs обусловили возникновение осложнений в виде ГО, упомянутых ранее [22–24]. Недавно было показано, что новые носители на основе полиэлектролитных комплексов (PECs), включающих гепарин на поверхности альгинатных микрогранул, изготовленных с использованием принципа послойной самосборки полиэлектролита, доставляют rhBMP-2 контролируемым образом и значительно снижают выброс белка [30]. Например, в своей работе Wang и др. продемонстрировали, что полиэлектролитный комплекс на основе гепарина в качестве материала-носителя для rhBMP-2 продемонстрировал способность минимизировать образование ГО за счет снижения эффективной дозы в животной модели спондилодеза [31]. Результаты этого исследования показывают, что альгинатные микрогранулы, функционализированные гепарином, могут представить новую возможность для поиска эффективного носителя rhBMP-2 с меньшими осложнениями и стоимостью. С

молекулярной точки зрения известно, что несколько эндогенных факторов роста, включая BMPs, существуют в компартменте внеклеточного матрикса посредством секвестрации (или прочного нековалентного закрепления) отрицательно заряженных высокосульфатированных гепариноподобных гликозаминогликанов. Таким образом сохраняется биологическая активность BMPs. Следуя этой модели хранения и регуляции, многие исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что ключевые молекулы гликозаминогликанов, такие как гепарин и гепарансульфат, могут использоваться для модуляции биологической активности различных экзогенных факторов роста, включая BMPs [32, 33].

Тем самым, минимально инвазивные методы нанесения rhBMPs, низкие их концентрации и использование современных носителей для BMPs могут снизить риск образования эктопической кости.

3. Клинические исследования

RhBMP-7 и rhBMP-2, также известные по торговым маркам как остеогенный белок-1 (OP-1) и INFUSE, одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и нашли своё применение в клинической практике. Одним из побочных эффектов, связанных с использованием rhBMP-2 и rhBMP-7, является образование эктопической кости [34]. Оче-

видно, что множество неостеобластных клеток подвергается остеогенному программированию при воздействии BMPs, включая миобласты, адипоциты и фибробласты. По оценкам, образование эктопической кости в клинических исследованиях происходит почти в шесть раз чаще, чем у контрольной группы (группа с применением аллотрансплантантов без использования rhBMPs). Оценка с помощью компьютерной томографии показала образование эктопической кости у 70,1 % пациентов, которым вводили rhBMP-2, по сравнению с 12,9 % пациентов, которым не вводили rhBMP-2 [35]. Например, при операциях на позвоночнике распространение rhBMPs за пределы имплантатов может происходить в эпидуральное пространство и приводить к формированию в мягких тканях эктопической кости с последующей компрессией корешков периферических нервов. При этом частота послеоперационного радикулита может составлять 14,0 % по сравнению с 3,0 % в контрольных группах [35]. Кроме того, производители rhBMP-2 и rhBMP-7 рекомендуют соблюдать некоторые меры предосторожности при манипуляциях с продуктом rhBMP / абсорбируемая коллагеновая губка, чтобы минимизировать экстравазацию BMPs. Согласно инструкциям коммерческих продуктов кампании Medtronic по rhBMP-2 и rhBMP-7, крайне важно избегать «использования орошения или аспирации рядом с имплантатом» и «чрезмерного сдавливания смоченной губки» [34]. В таблице 1 приведены клинические исследования по использованию rhBMP-2 и rhBMP-7 при ортопедических операциях, осложнившихся ГО [16–18, 22–28].

4. Стандартные методы профилактики и лечения ГО

Лечение ГО можно разделить на действия, направленные преимущественно на профилактику заболевания, и действия, направленные на ликвидацию уже сформировавшейся ГО. В случае профилактики обычно используют фармакологическое лечение и лучевую терапию. В фармакологической профилактике наиболее часто используются ингибиторы циклооксигеназы-2 (Cox2) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обе группы препаратов воздействуют на провоспалительные простагландины [36]. Традиционные НПВП, такие как аспирин, ибупрофен и индометацин, подавляют образование как физиологических, так и воспалительных простагландинов. Ингибиторы Cox2 в первую очередь подавляют воспалительные простагландины и оставляют физиологические простагландины относительно нетронутыми [36]. Предполагается, что воспалительные простагландины являются мощными регуляторами, наряду с BMPs, формирования оссификатов [2]. Ингибиторы Cox2 и НПВП, помимо воздействия на воспалительные простагландины, могут подавлять миграцию и пролиферацию индуцибельных МСК [37]. На животной модели ГО, индуцированной BMP-деминерализованным костным матриксом, ингибиторы Cox2 и НПВП эффективно ослабляли эктопическое образование кости, ингибируя синтез воспалительных простагландинов [38]. Однако ингибиторы Cox2 и НПВП продемонстрировали минимальный эффект остановки или задержки

роста эктопической кости. Большинство специалистов согласны с тем, что индометацин – лучший выбор среди НПВП не только для предотвращения ГО, но и для замедления процесса развития ГО [39]. Однако использование НПВП было ограничено из-за побочных явлений, таких как язвенная болезнь, снижение агрегации тромбоцитов и почечная недостаточность. Длительный прием НПВП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также замедляет заживление переломов [40]. Ранее профилактика ГО с применением ингибиторов Cox2 и НПВП широко применялась после тотального эндопротезирования и артроскопии тазобедренного сустава, черепно-мозговых травм, травм спинного мозга и т.д. [36].

Бисфосфонаты подавляют ремоделирование костей и оказывают свое основное действие, сокращая продолжительность жизни остеокластов. Бисфосфонаты используются для лечения многочисленных заболеваний костей, при которых разрушение (резорбция) костей превышает их образование, таких как остеопороз, несовершенный остеогенез и онкология. Была доказана эффективность применения этидроната натрия в лечении ГО после травм спинного мозга. Этидронат натрия подавляет минерализацию остеоидов, связывается с фосфатом кальция и предотвращает кристаллизацию гидроксиапатита [41].

Лучевая терапия (рентгенотерапия) является еще одним эффективным методом профилактики ГО. Считается, что лучевая терапия предотвращает образование и/или прогрессирование ГО путем ингибирования дифференцировки МСК или остеопрогениторных клеток [42]. В частности, исследования *in vitro* продемонстрировали, что лучевая терапия подавляет передачу сигналов BMP-2, снижает пролиферацию и дифференцировку остеобластов и способствует их апоптозу [43]. В первоначальном доклиническом исследовании взрослым крысам с имплантированным деминерализованным костным матриксом проводили облучение в периоде 2, 4, 6, 8, 10 и 12 дней после имплантации [44]. Было выявлено, что у крыс формировалась эктопическая кость через 11 дней после имплантации. При этом было отмечено, что крысы, подвергшиеся облучению через 2 и 4 дня после имплантации, имели снижение объема ГО на ~ 60 и 24 % соответственно. Однако, когда облучение было отложено до 8 дней после имплантации, авторы не наблюдали разницы в объеме ГО между облученными крысами и контрольной группой. В нескольких исследованиях сообщалось о положительных эффектах лучевой терапии для профилактики ГО после ЧМТ и травм спинного мозга. Например, в одном из клинических исследований фазы I/II у 33 пациентов с ГО после травмы спинного мозга, прошедших лучевую терапию, не наблюдалось дальнейшего роста эктопической кости, однако у трех пациентов подвижность суставов была незначительно нарушена [45]. При этом возможный побочный эффект, который клиницисты должны учитывать – это канцерогенез. Однако на сегодняшний день нет задокументированных случаев радиационно-индуцированных опухолей после лучевой терапии для профилактики ГО. Считается, что отсутствие опухолей связано с низкой дозировкой радиации.

Еще одно серьезное осложнение лучевой терапии – это замедление регенерации костной ткани, а именно, несращение переломов. Согласно отчету исследования Morcos и др., нарушение восстановления переломов костей можно увидеть в 12–30 % случаев после лучевой терапии [46].

В настоящее время хирургическая резекция является единственным эффективным методом лечения ГО. Однако рекомендуется рассматривать операцию только в том случае, если пациенты с ГО соответствуют следующим критериям: (1) значительное уменьшение диапазона движений из-за анкилоза суставов; (2) отсутствие острого воспалительного ответа; (3) наличие зрелого гетеротопического оссификата (достаточно минерализован), чтобы его можно было удалить [47, 48]. Тем не менее, при выборе срока хирургического вмешательства следует учитывать и несколько других факторов. Предыдущие исследования показали, что для снижения риска рецидива хирургическое удаление предпочтительнее после полной минерализации эктопической кости [49]. Однако за последнее десятилетие в ведении больных с ГО произошел сдвиг в сторону более ранней резекции эктопической кости, то есть хирургическое вмешательство проводится, как только пациент становится достаточно стабильным, и поражение достаточно минерализовано, чтобы сделать возможным резекцию [50]. Кроме того, недавние результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее иссечение эктопической кости может снизить риск операционных осложнений (например, периоперационный перелом) или уменьшить негативные изменения со стороны нервно-мышечного аппарата (например, атрофию мышц) [50]. Однако резекция эктопической кости связана с рядом осложнений. Например, полное удаление околоуставного оссификата является особенно проблематичным, поскольку пациенты часто остаются со стойким уменьшением диапазона движений. Как и любые другие инвазивные процедуры, резекция эктопической кости связана с потенциальной кровопотерей во время хирургического вмешательства и возможными инфекционными осложнениями в постоперационном периоде. Более того, хирургическое удаление может повредить прилегающие периферические ткани [51]. Таким образом, хирургическое вмешательство не является оптимальной терапией ГО и должно быть тщательно продумано.

5. Новые потенциальные методы профилактики и лечения ГО

В настоящее время в разработке наиболее эффективных препаратов по профилактике и лечению ГО проводятся исследования по изучению экспрессии сигнальных молекул BMP-Smad [2]. Препараты, нацеленные на решение данной проблемы, включают, среди прочего, агонисты рецепторов ретиноевой кислоты (RAR), антагонисты BMPs и вещества, влияющие на фосфорилирование Smad. Кроме того, изучается профилактический эффект антиоксидантов и акцепторов (поглотителей) свободных радикалов.

RAR, представленный в трех формах (RAR α , RAR β и RAR γ), является мощным ингибитором хондрогенеза. Стимуляция этого рецептора достигается за счет

использования его агонистов: неселективной активной формы витамина А и селективного агониста RAR γ , блокирующих хондрогенез *in vitro* [52]. Однако блокирование RAR α и RAR β не влияет на процесс хондрогенеза. Агонист RAR γ паловаротен показал свою эффективность в предотвращении начальных стадий ГО *in vitro* и *in vivo* [53]. Паловаротен значительно замедляет процесс ГО, ингибируя рост и дифференцировку клеток остеопрогениторов в хондроциты [53]. Кроме того, было обнаружено, что терапия паловаротином подавляет экспрессию SRY-бокс транскрипционного фактора 9 (Sox-9) и коллагена 2 α 1 у хондроцитов и экспрессию остеокальцина, остеопоэтина, BMP-2, BMP-4, POU класса 5 гомеобокса 1 (POU5FL) и связанного с Runt фактора транскрипции 2 (RUNX2) у остеобластов. Также было доказано, что введение агонистов RAR γ приводит к снижению передачи сигналов BMPs за счет снижения фосфорилирования Smad 1, Smad 5, Smad 8 и, возможно, с их деструкцией в протеасомах. Этот эффект может сохраняться и навсегда ингибировать дифференцировку МСК в клетки с остеогенным потенциалом [54, 55].

Другая стратегия, направленная на путь BMP-Smad, которая может быть полезной для профилактики ГО – это снижение уровня фосфора, доступного в форме аденозинтрифосфата (АТФ) или аденозиндифосфата (АДФ). Как было уже сказано, фосфорилирование Smad 1, Smad 5 и Smad 8 приводит к ингибированию дифференцировки МСК в клетки с остеогенным потенциалом [55]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* на моделях ГО, где ГО была результатом ожога, показывают, что местное применение апиразы, гидролизующей АТФ и АДФ, снижает вероятность формирования эктопической кости. Более того, в группе, где использовалась апираза, не наблюдалось остеопении [56]. Кроме того, антагонисты рецептора BMPs представляют собой группу веществ, которые обладают потенциалом ингибирования образования ГО. Например, LDN-193189 (мощный ингибитор сигнальных путей BMPs, ингибирующий ALK 1, 2, 3 и 6) ингибирует экспрессию BMP-1 и эффективно снижает дифференцировку МСК в остеобласты на мышинной модели ГО [57].

Другой антагонист BMPs, Noggin (NOG), также может быть рассмотрен в качестве профилактики ГО. В одном из исследований была продемонстрирована доставка NOG в клетку с использованием вирусного вектора, где NOG эффективно подавлял экспрессию BMP-4 и, тем самым, процесс ГО [58]. Однако из-за потенциальных побочных эффектов разработанные ингибиторы BMPs до сих пор не имеют достаточного безопасного профиля действия для использования в клинических испытаниях на людях.

Недавние исследования связывают образование эктопической кости не только с воспалением, но и с ангиогенными факторами, высвобождающимися во время гипоксии тканей. Доказано, что фармакологическое ингибирование фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 α) в клетках, взятых у людей с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, снижает передачу сигналов BMPs. Также в модели ГО *in vivo* с активным рецептором активина А типа I

(ACVR1) фармакологическое ингибирование HIF-1 α ингибирует процесс ГО. Фармакологическое ингиби-

рование HIF-1 α с использованием PX-478 или рапамицина также значительно замедлило процесс ГО [59, 60]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

BMPs обладают многообещающим потенциалом в восстановлении дефектов кости после травм благодаря их превосходной остеодуктивной способности. Однако, как и в случаях с другими факторами роста, их доставка должна быть оптимизирована с точки зрения вводимой дозы и локализации в зоне дефекта для повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов, связанных с плейотропным действием BMPs при их присутствии в системном кровотоке. Особое беспокойство вызывают результаты недавних клинических исследований, демонстрирующие формирование эктопической кости, связанное с применением rhBMP-2 и rhBMP-7 при ортопедических операциях. Согласно базе данных по безопасности коммерческих продуктов

rhBMP-2 и rhBMP-7, частота нежелательных эффектов в виде ГО колеблется от 1 до 10 %. Тем не менее, на сегодняшний день клиническое применение rhBMP-2 и rhBMP-7 оправдано, особенно когда отсутствуют альтернативные заменители костного трансплантата. Несмотря на множество исследований, которые уже были выполнены за последние десятилетия, дальнейшее изучение BMPs позволит лучше оценить долгосрочные результаты, выявить новые альтернативные носители и изучить рентабельность применения rhBMP в клинической практике. Наконец, мы хотели бы подчеркнуть, что лучшее понимание процесса ГО поможет клиницистам в ее профилактике и лечении, в том числе после применения rhBMPs.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Вахитов А.К. Гетеротопическая оссификация после травм центральной нервной системы: понимание патогенеза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018. Т. 25, № 3-4. С. 119-124. URL: <https://doi.org/10.17116/vto201803-041119>.
2. The traumatic bone: trauma-induced heterotopic ossification / D. Dey, B.M. Wheatley, D. Cholak, S. Agarwal, P.B. Yu, B. Levi, T.A. Davis // Transl. Res. 2017. Vol. 186. P. 95-111. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.06.004.
3. Lees-Shepard J.B., Goldhamer D.J. Stem cells and heterotopic ossification: lessons from animal models // Bone. 2018. Vol. 109. P. 178-186. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.029.
4. Bioinformatics Analysis of the Molecular Mechanism of Late-Stage Heterotopic Ossification / Q. Zhang, Y. Zhang, M. Yan, K. Zhu, D. Zhou, J. Tan // Biomed. Res. Int. 2020. Vol. 2020. 5097823. DOI: 10.1155/2020/5097823.
5. Potential genes and pathways associated with heterotopic ossification derived from analyses of gene expression profiles / Z. Yang, D. Liu, R. Guan, X. Li, Y. Wang, B. Sheng // J. Orthop. Surg. Res. 2021. Vol. 16, No 1. P. 499. DOI: 10.1186/s13018-021-02658-1.
6. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease / M.C. Gomez-Puerto, P.V. Iyengar, A. García de Vinuesa, P. Ten Dijke, G. Sanchez-Duffhues // J. Pathol. 2019. Vol. 247, No 1. P. 9-20. DOI: 10.1002/path.5170.
7. Herford A.S. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillofacial trauma // Chin. J. Traumatol. 2017. Vol. 20, No 1. P. 1-3. DOI: 10.1016/j.cjtee.2016.05.004.
8. The effect of bone morphogenetic protein 2 composite materials combined with cannulated screws in treatment of acute displaced femoral neck fractures / H. Gao, D. Xing, Z. Liu, J. Zheng, Z. Xiong, M. Gong, L. Liu // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, No 6. P. e18976. DOI: 10.1097/MD.00000000000018976.
9. Conserved signaling pathways underlying heterotopic ossification / C. Kan, L. Chen, Y. Hu, N. Ding, H. Lu, Y. Li, J.A. Kessler, L. Kan // Bone. 2018. Vol. 109. P. 43-48. DOI: 10.1016/j.bone.2017.04.014.
10. Challenges of heterotopic ossification – Molecular background and current treatment strategies / P. Łęgosz, K. Dreła, Ł. Pulik, S. Sarzyńska, P. Małydyk // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2018. Vol. 45, No 12. P. 1229-1235. DOI: 10.1111/1440-1681.13025.
11. Rifas L. T-cell cytokine induction of BMP-2 regulates human mesenchymal stromal cell differentiation and mineralization // J. Cell. Biochem. 2006. Vol. 98, No 4. P. 706-714. DOI: 10.1002/jcb.20933.
12. Local expression and role of BMP-2/4 in injured spinal cord / Z.S. Cui, P. Zhao, C.X. Jia, H.J. Liu, R. Qi, J.W. Cui, J.H. Cui, Q. Peng, B. Lin, Y.J. Rao // Genet. Mol. Res. 2015. Vol. 14, No 3. P. 9109-9117. DOI: 10.4238/2015.
13. Neuroprotective effects of bone morphogenetic protein 7 (BMP7) treatment after spinal cord injury / J.P. de Rivero Vaccari, A. Marcillo, D. Nonner, W.D. Dietrich, R.W. Keane // Neurosci. Lett. 2009. Vol. 465, No 3. P. 226-229. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.09.013.
14. Novel mouse model of spinal cord injury-induced heterotopic ossification / H. Kang, A.B. Dang, S.K. Joshi, B. Halloran, R. Nissenson, X. Zhang, J. Li, H.T. Kim, X. Liu // J. Rehabil. Res. Dev. 2014. Vol. 51, No 7. P. 1109-1118. DOI: 10.1682/JRRD.2014.01.0019.
15. Bone morphogenetic proteins in fracture repair / I. Domic-Cule, M. Peric, L. Kucko, L. Grgurevic, M. Pecina, S. Vukicevic // Int. Orthop. 2018. Vol. 42, No 11. P. 2619-2626. DOI: 10.1007/s00264-018-4153-y.
16. Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages / R.W. Haid Jr., C.L. Branch Jr., J.T. Alexander, J.K. Burkus // Spine J. 2004. Vol. 4, No 5. P. 527-538; discussion P. 538-539. DOI: 10.1016/j.spinee.2004.03.025.
17. Arzeno A., Wang T., Huddleston J.I. 3rd. Abundant heterotopic bone formation following use of rhBMP-2 in the treatment of acetabular bone defects during revision hip arthroplasty // Arthroplast. Today. 2018. Vol. 4, No 2. P. 162-168. DOI: 10.1016/j.artd.2017.12.004.
18. Heterotopic ossification related to the use of recombinant human BMP-2 in osteonecrosis of femoral head / L. Shi, W. Sun, F. Gao, L. Cheng, Z. Li // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, No 27. P. e7413. DOI: 10.1097/MD.00000000000007413.
19. A novel mouse model of trauma induced heterotopic ossification / X. Liu, H. Kang, M. Shahnazari, H. Kim, L. Wang, O. Larm, L. Adolfsson, R. Nissenson, B. Halloran // J. Orthop. Res. 2014. Vol. 32, No 2. P. 183-188. DOI: 10.1002/jor.22500.
20. Complications of recombinant human BMP-2 for treating complex tibial plateau fractures: a preliminary report / S. Boraiah, O. Paul, D. Hawkes, M. Wickham, D.G. Lorich // Clin. Orthop. Relat. Res. 2009. Vol. 467, No 12. P. 3257-3262. DOI: 10.1007/s11999-009-1039-8.
21. Synergistic Effect of NELL-1 and an Ultra-Low Dose of BMP-2 on Spinal Fusion / L. Liu, W.M.R. Lam, M. Naidu, Z. Yang, M. Wang, X. Ren, T. Hu, R. Kumarsing, K. Ting, J.C. Goh, H.K. Wong // Tissue Eng. Part. A. 2019. Vol. 25, No 23-24. P. 1677-1689. DOI: 10.1089/ten.TEA.2019.0124.
22. Joseph V., Rampersaud Y.R. Heterotopic bone formation with the use of rhBMP2 in posterior minimal access interbody fusion: a CT analysis // Spine (Phila Pa 1976). 2007. Vol. 32, No 25. P. 2885-2890. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815b7596.
23. Posterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 / H.J. Meisel, M. Schnöring, C. Hohaus, Y. Minkus, A. Beier, T. Ganey, U. Mansmann // Eur. Spine J. 2008. Vol. 17, No 12. P. 1735-1744. DOI: 10.1007/s00586-008-0799-2.
24. Mannion R.J., Nowitzke A.M., Wood M.J. Promoting fusion in minimally invasive lumbar interbody stabilization with low-dose bone morphogenetic protein-2 – but what is the cost? // Spine J. 2011. Vol. 11, No 6. P. 527-533. DOI: 10.1016/j.spinee.2010.07.005.

25. Evaluation of Heterotopic Ossification after using Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Transforaminal Lumbar Interbody Fusion: A Computed Tomography Review of 996 Disc Levels / S. Niu, A.T. Anastasio, R.R. Faraj, J.M. Rhee // *Global Spine J.* 2020. Vol. 10, No 3. P. 280-285. DOI: 10.1177/2192568219846074.
26. Heterotopic ossification after the use of recombinant human bone morphogenetic protein-7 / M. Papanagiotou, Z.H. Dailiana, T. Karachalios, S. Varitimidis, M. Hantes, G. Dimakopoulos, M. Vlychou, K.N. Malizos // *World J. Orthop.* 2017. Vol. 8, No 1. P. 36-41. DOI: 10.5312/wjo.v8.i1.36.
27. Heterotopic ossification after the use of commercially available recombinant human bone morphogenetic proteins in four patients / T.W. Axelrad, B. Steen, D.W. Lowenberg, W.R. Creevy, T.A. Einhorn // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008. Vol. 90, No 12. P. 1617-1622. DOI: 10.1302/0301-620X.90.B12.20975.
28. Wysocki R.W., Cohen M.S. Ectopic ossification of the triceps muscle after application of bone morphogenetic protein-7 to the distal humerus for recalcitrant nonunion: a case report // *J. Hand Surg. Am.* 2007. Vol. 32, No 5. P. 647-650. DOI: 10.1016/j.jhsa.2007.03.001.
29. Spagnoli D., Choi C. Extraction socket grafting and buccal wall regeneration with recombinant human bone morphogenetic protein-2 and acellular collagen sponge // *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 21, No 2. P. 175-183. DOI: 10.1016/j.cxom.2013.05.003.
30. Zhang Y., Sun T., Jiang C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering // *Acta Pharm. Sin. B.* 2018. Vol. 8, No 1. P. 34-50. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.11.005.
31. Minimizing the Severity of rhBMP-2-induced inflammation and heterotopic ossification with a polyelectrolyte carrier incorporating heparin on microbead templates / M. Wang, S.A. Abbah, T. Hu, S.Y. Toh, R.W. Lam, J.C. Goh, H.K. Wong // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. Vol. 38, No 17. P. 1452-1458. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31828a3504.
32. Design of hydrogels to stabilize and enhance bone morphogenetic protein activity by heparin mimetics / S. Kim, Z.K. Cui, P.J. Kim, L.Y. Jung, M. Lee // *Acta Biomater.* 2018. Vol. 72. P. 45-54. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.034.
33. Heparan sulfate deficiency leads to hypertrophic chondrocytes by increasing bone morphogenetic protein signaling / K. Kawashima, H. Ogawa, S. Komura, T. Ishihara, Y. Yamaguchi, H. Akiyama, K. Matsumoto // *Osteoarthritis Cartilage*. 2020. Vol. 28, No 11. P. 1459-1470. DOI: 10.1016/j.joca.2020.08.003.
34. Lykissas M., Gkias I. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine surgery // *World J. Orthop.* 2017. Vol. 8, No 7. P. 531-535. DOI: 10.5312/wjo.v8.i7.531.
35. Complications associated with the use of the recombinant human bone morphogenetic proteins for posterior interbody fusions of the lumbar spine / J. Chastil, J.B. Low, P.G. Whang, A.A. Patel // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. Vol. 38, No 16. P. E1020-E1027. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182982f8e.
36. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty / T.N. Board, A. Karva, R.E. Board, A.K. Gambhir, M.L. Porter // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2007. Vol. 89, No 4. P. 434-440. DOI: 10.1302/0301-620X.89B4.18845.
37. COX-2 inhibitors for the prevention of heterotopic ossification after THA / G.I. Vasileiadis, I.C. Sioutis, A.F. Mavrogenis, K. Vlasits, G.C. Babis, P.J. Papagelopoulos // *Orthopedics*. 2011. Vol. 34, No 6. P. 467. DOI: 10.3928/01477447-20110427-23.
38. Zhu X.T., Chen L., Lin J.H. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 31. P. e11649. DOI: 10.1097/MD.00000000000011649.
39. Wentworth K.L., Masharani U., Hsiao E.C. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. Vol. 85, No 6. P. 1180-1187. DOI: 10.1111/bcp.13823.
40. Treatment methods for post-traumatic elbow stiffness caused by heterotopic ossification / C.E. Freibott, H.C. Bäcker, S.C. Shoap, L.J. Tedesco, S.E. Galle, M.P. Rosenwasser // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2020. Vol. 29, No 7. P. 1380-1386. DOI: 10.1016/j.jse.2020.02.026.
41. History of etidronate / N.B. Watts, C.H. Chesnut 3rd, H.K. Genant, S.T. Harris, R.D. Jackson, A.A. Licata, P.D. Miller, W.J. Mysiw, B. Richmond, D. Valent // *Bone*. 2020. Vol. 134. P. 115222. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115222.
42. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Z.H. Hu, W. Chen, J.N. Sun, Y. Zhang, Y. Zhang, X.Y. Chen, S. Feng // *Med. Dosim.* 2021. Vol. 46, No 1. P. 65-73. DOI: 10.1016/j.meddos.2020.07.010.
43. Radiation-induced suppression of the Bmp2 signal transduction pathway in the pluripotent mesenchymal cell line C2C12: an in vitro model for prevention of heterotopic ossification by radiotherapy / F. Pohl, S. Hassel, A. Nohe, M. Flentje, P. Knaus, W. Sebald, O. Koelbl // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159, No 3. P. 345-350. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0345:risotb]2.0.co;2.
44. Craven P.L., Urist M.R. Osteogenesis by radioisotope labelled cell populations in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation // *Clin. Orthop. Surg. Traumatol. Res.* 1971. Vol. 76. P. 231-243. DOI: 10.1097/00003086-197105000-00030.
45. Sautter-Bühl M.L., Liebermeister E., Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2000. Vol. 38, No 1. P. 33-36. DOI: 10.1038/sj.sc.3100847.
46. Morcos M., Smith K., Tanzer M. The effect of late radiotherapy on the progression of heterotopic ossification following total hip arthroplasty // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2018. Vol. 28, No 6. P. 1125-1131. DOI: 10.1007/s00590-018-2185-z.
47. Romero-Muñoz L.M., Barriga-Martín A., DeJuan-García J. Surgical treatment of hip ankylosis due to heterotopic ossification secondary to spinal cord injury // *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. (Engl. Ed.)*. 2018. Vol. 62, No 6. P. 458-466. DOI: 10.1016/j.recot.2018.01.003.
48. Treatment methods for post-traumatic elbow stiffness caused by heterotopic ossification / C.E. Freibott, H.C. Bäcker, S.C. Shoap, L.J. Tedesco, S.E. Galle, M.P. Rosenwasser // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2020. Vol. 29, No 7. P. 1380-1386. DOI: 10.1016/j.jse.2020.02.026.
49. A Surgical Protocol for Management of Post Traumatic Heterotopic Ossification of Elbow / D. Jayamaraju, A.S. Sarkar, S.K. Patra, S.K. Palanivelayutham, S. Rajasekaran // *Indian J. Orthop.* 2021. Vol. 55, No 4. P. 898-906. DOI: 10.1007/s43465-021-00381-x.
50. Heterotopic ossification on the volar surface of the distal radius in a child with fibrodysplasia ossificans progressiva: challenges in surgical excision of a rare condition / E. Sirin, E. Okay, T. Khalilov, K. Turkoz, B. Erol, C. Tetik // *Hand Surg. Rehabil.* 2021. Vol. 40, No 2. P. 194-197. DOI: 10.1016/j.hansur.2020.11.011.
51. Surgical resection of heterotopic bone about the elbow: an institutional experience with traumatic and neurologic etiologies / K. Baldwin, H.S. Hosalkar, D.J. Donegan, N. Rendon, M. Ramsey, M.A. Keenan // *J. Hand Surg. Am.* 2011. Vol. 36, No 5. P. 798-803. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.01.015.
52. Galdones E., Hales B.F. Retinoic acid receptor gamma-induced misregulation of chondrogenesis in the murine limb bud in vitro // *Toxicol. Sci.* 2008. Vol. 106, No 1. P. 223-232. DOI: 10.1093/toxsci/kfn169.
53. Palovarotene reduces heterotopic ossification in juvenile FOP mice but exhibits pronounced skeletal toxicity / J.B. Lees-Shepard, S.E. Nicholas, S.J. Stoessel, P.M. Devarakonda, M.J. Schneider, M. Yamamoto, D.J. Goldhamer // *Elife*. 2018. Vol. 7. P. e40814. DOI: 10.7554/eLife.40814.
54. Chondrocyte phenotype and ectopic ossification in collagenase-induced tendon degeneration / P.P. Lui, S.C. Fu, L.S. Chan, L.K. Hung, K.M. Chan // *J. Histochem. Cytochem.* 2009. Vol. 57, No 2. P. 91-100. DOI: 10.1369/jhc.2008.952143.
55. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- γ agonists / K. Shimono, W.E. Tung, C. Macolino, A.H. Chi, J.H. Didizian, C. Mundy, R.A. Chandraratna, Y. Mishina, M. Enomoto-Iwamoto, M. Pacifici, M. Iwamoto // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 4. P. 454-460. DOI: 10.1038/nm.2334.
56. Liang O.D., Reginato A.M., Medici D. Apyrase as a novel therapeutic inhibitor of heterotopic ossification // *Ann. Transl. Med.* 2015. Vol. 3, No Suppl. 1. P. S32. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.45.
57. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic [corrected] ossification / P.B. Yu, D.Y. Deng, C.S. Lai, C.C. Hong, G.D. Cuny, M.L. Boussein, D.W. Hong, P.M. McManus, T. Katagiri, C. Sachidanandan, N. Kamiya, T. Fukuda, Y. Mishina, R.T. Peterson, K.D. Bloch // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14, No 12. P. 1363-1369. DOI: 10.1038/nm.1888.
58. Retroviral delivery of Noggin inhibits the formation of heterotopic ossification induced by BMP-4, demineralized bone matrix, and trauma in an animal model / D. Hannallah, H. Peng, B. Young, A. Usas, B. Gearhart, J. Huard // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2004. Vol. 86, No 1. P. 80-91. DOI: 10.2106/00004623-200401000-00013.

59. ACVR1R206H FOP mutation alters mechanosensing and tissue stiffness during heterotopic ossification / J. Haupt, A. Stanley, C.M. McLeod, B.D. Cosgrove, A.L. Culbert, L. Wang, F. Mourkioti, R.L. Mauck, E.M. Shore // Mol. Biol. Cell. 2019. Vol. 30, No 1. P. 17-29. DOI: 10.1091/mbc.E18-05-0311.
60. Huang Y., Wang X., Lin H. The hypoxic microenvironment: a driving force for heterotopic ossification progression // Cell Commun. Signal. 2020. Vol. 18, No 1. P. 20. DOI: 10.1186/s12964-020-0509-1.

Статья поступила в редакцию 03.12.2021; одобрена после рецензирования 13.12.2021; принята к публикации 23.12.2021.

The article was submitted 03.12.2021; approved after reviewing 13.12.2021; accepted for publication 23.12.2021.

Информация об авторах:

1. Урал Фаритович Мухаметов – кандидат медицинских наук, ufa.rkbkuv@doctorrb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302>;
2. Сергей Владимирович Люлин – доктор медицинских наук, carmel74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059>;
3. Дмитрий Юрьевич Борзунов – доктор медицинских наук, borzunov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>;
4. Ильгиз Фанилевич Гареев – Ph.D., ilgiz_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>;
5. Озал Арзуман оглы Бейлерли – Ph.D., obeylerli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>;
6. Альберт Акрамович Суфианов – доктор медицинских наук, профессор, Sufarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>.

Information about the authors:

1. Ural F. Mukhametov – Candidate of Medical Sciences, ufa.rkbkuv@doctorrb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302>;
2. Sergey V. Lyulin – Doctor of Medical Sciences, carmel74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059>;
3. Dmitry Yu. Borzunov – Doctor of Medical Sciences, borzunov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>;
4. Ilgiz F. Gareev – M.D., Ph.D., ilgiz_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>;
5. Ozal Arzuman Beylerli – M.D., Ph.D., obeylerli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>;
6. Albert A. Sufianov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Sufarm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.