



Обзорная статья

УДК [577.112:616-71-004.8-06:616-006]:616-071(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-4-592-598>

**Риск развития опухолей после применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков**

У.Ф. Мухаметов<sup>1</sup>, С.В. Люлин<sup>2</sup>, Д.Ю. Борзунов<sup>3</sup>, Р.А. Суфианов<sup>4</sup>, И.Ф. Гареев<sup>5</sup>✉

<sup>1</sup> Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр Кармель, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>5</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Ильгиз Фанилевич Гареев, [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru)

**Аннотация**

**Введение.** Костные морфогенетические белки (BMPs) являются членами большого семейства факторов роста, известного как суперсемейство трансформирующего фактора роста-β (TGF-β). В связи с их способностью индуцировать образование новой кости BMPs успешно используются в клинической практике при некоторых ортопедических и нейрохирургических операциях. Сообщалось об остеиндуктивной способности нескольких видов BMPs, таких как BMP-2, -4 и -7. В частности, рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-2 (rhBMP-2) и рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-7 (rhBMP-7) широко используются в операциях по исправлению дефектов костной ткани и при спондилодезах. В дополнение к их влиянию на формирование костной ткани BMPs также играют роль в детерминации клеточных линий, дифференцировке, пролиферации и апоптозе, а рецепторы BMPs присутствуют во многих типах клеток, включая опухолевые. Большое количество исследований *in vitro* и *in vivo* изучали роль BMPs в стимуляции онкогенеза и метастазирования. Поэтому имеются некоторые опасения по использованию rhBMPs в клинической практике. **Цель.** В данной обзорной статье мы попытаемся выяснить причинно-следственную связь между применением rhBMPs и онкогенезом, предоставив результаты некоторых доклинических и клинических исследований. **Материалы и методы.** Используя базы данных PubMed, Embase, базу данных Кокрановской библиотеки (Cochrane Database) и Google Scholar, мы провели всесторонний поиск литературы, демонстрирующей причинно-следственную связь между применением rhBMPs в терапевтических целях и онкогенезом. **Результаты.** В данной работе приведены результаты изучения роли и выявления молекулярных механизмов вовлечения BMP в онкогенез. Кроме того, проанализированы результаты работ, демонстрирующих возможный риск развития онкологических заболеваний после применения rhBMPs как в доклинических, так и в клинических исследованиях. **Заключение.** Требуется дальнейшее проведение клинических исследований с возможностью изучения больших популяций пациентов с более длительным сроком наблюдения.

**Ключевые слова:** костные морфогенетические белки, рекомбинантные человеческие костные морфогенетические белки, онкогенез, осложнения, терапия

**Для цитирования:** Риск развития опухолей после применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков / У.Ф. Мухаметов, С.В. Люлин, Д.Ю. Борзунов, Р.А. Суфианов, И.Ф. Гареев // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 4. С. 592-598. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-592-598. EDN WIHLKZ.

Review article

**The risk of tumor with the use of recombinant human bone morphogenetic proteins**

U.F. Mukhametov<sup>1</sup>, S.V. Lyulin<sup>2</sup>, D.Yu. Borzunov<sup>3</sup>, R.A. Sufianov<sup>4</sup>, I.F. Gareev<sup>5</sup>✉

<sup>1</sup> Republican Clinical Hospital. G.G. Kuvatova, Russia, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Center Carmel, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Corresponding author:** Ilgiz F. Gareev, [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru)

**Abstract**

**Introduction** Bone morphogenetic proteins (BMPs) are members of a large family of growth factors known as the transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily. BMPs are known for their ability to induce bone formation and successfully used in orthopaedic and neurosurgical applications. Various proteins, such as BMP-2, 4, 7, have been reported to have osteoinductive abilities. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and recombinant human bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7) are widely used for surgical correction of bone defects and spinal fusions. In addition to the effect on bone formation, BMPs also play a role in cell lineage determination, differentiation, proliferation and apoptosis, and BMP receptors are present in many cell types including tumor cells. A large number of studies *in vitro* and *in vivo* have examined the role of BMPs as stimulating oncogenesis and metastasis. Therefore, there are some concerns about the use of rhBMPs in clinical practice. **Objective** In the present study, we aimed to investigate the causal relationship between the use of rhBMPs and oncogenesis by presenting the results of some preclinical and clinical studies. **Material and methods** For a comprehensive search, we used the following databases: PubMed, Embase, the Cochrane Database and Google Scholar to identifying studies that described a causal relationship between therapeutic use of rhBMPs and oncogenesis. **Results** The paper represents the findings on the role and identification of molecular mechanisms of BMP involvement in oncogenesis. In addition to that, the studies reporting a risk of oncological diseases with the use of rhBMPs in both preclinical and clinical studies were also analyzed. **Conclusion** There is a need for further clinical trials in a wide population over a longer timeframe.

**Keywords:** bone morphogenetic proteins, recombinant human bone morphogenetic proteins, oncogenesis, complication, therapy

**For citation:** Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu., Sufianov R.A., Gareev I.F. The risk of tumor with the use of recombinant human bone morphogenetic proteins. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 4, pp. 592-598. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-4-592-598.

ВВЕДЕНИЕ

Костные морфогенетические белки (BMPs) представляют собой разнообразный класс молекул более чем с 20-ю разновидностями, которые принадлежат к семейству трансформирующих факторов роста-β

(TGF- $\beta$ ) и тесно связаны с формированием костей и развитием заболеваний [1]. Сообщалось об aberrантной экспрессии различных BMPs и их рецепторов в различных опухолевых тканях [2, 3]. Роль BMPs тесно связана с различными аспектами онкогенеза, такими как ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и опухолевые стволовые клетки [4]. Кроме того, существует множество работ, демонстрирующих основу сигнальных путей BMPs в опухолевых клетках [4, 5]. Таким образом, лиганды BMPs связываются со своими рецепторами, включая тип I и тип II, с образованием гетеротетрамерного комплекса, который затем активирует фосфорилирование, рекрутирование, транслокацию и экспрессию Smad в клетках [1]. Эти взаимодействия между BMPs и их антагонистами или рецепторами устанавливают агрессивность первичных опухолей и механизм метастазирования [4].

В последние десятилетия многие исследователи пытались разработать серьезные остеогенные гидрогелевые имплантаты путем включения биоактивных агентов, стволовых клеток и остеогенных факторов роста, включая BMPs [6]. Известно, что для создания рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков (rhBMPs) с целью клинического применения используют технологии рекомбинантной

ДНК человека [6]. RhBMP-2 и rhBMP-7 были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и клинически признаны для использования при открытых переломах большеберцовой кости, дефектах кости критических размеров, спондилодезах поясничного отдела позвоночника и остеонекрозе в зоне переломов бедренной кости [7–9]. В дополнение к их влиянию на формирование костной ткани, BMPs также играют роль в детерминации клеточных линий, дифференцировке, пролиферации и апоптозе [10]. Хотя частота использования rhBMP-2 и rhBMP-7 неуклонно растет с момента их утверждения, существуют разногласия относительно их безопасности. В частности, существует опасение, что rhBMPs могут способствовать онкогенезу. Тем не менее, принимая во внимание влияние BMPs на развитие костей и их потенциальную роль в связанных процессах образования и распространения опухолей, роль rhBMPs на стимулирование первичного онкогенеза и метастазирования остается неопределенной.

**Цель работы** – выяснить причинно-следственную связь между применением rhBMPs и онкогенезом, предоставив результаты существующих на сегодняшний день доклинических и клинических исследований.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели всесторонний поиск литературы, демонстрирующей роль BMPs в качестве онкогенов и опухолевых супрессоров в развитии опухолей, а также возможную причинно-следственную связь между применением rhBMPs в терапевтических целях и онкогенезом. Базы данных, включая PubMed, Embase, базу данных Кокрановской библиотеки (Cochrane Database) и Google Scholar, были использованы для получения всех соответствующих исследований. Ключевые слова:

«костные морфогенетические белки», «рекомбинантные костные морфогенетические белки», «факторы роста», «семейство TGF- $\beta$ », «опухоль» и «онкогенез», «онкоген», «опухолевый супресс», «осложнения», «клинические исследования», «доклинические исследования», «терапия», «регуляция», «побочный эффект». Кроме того, выполнялся поиск в списке литературы каждого соответствующего исследования для получения других актуальных работ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

##### **BMPs и онкогенез**

##### ***BMPs – онкогены или опухолевые супрессоры***

На сегодняшний день существуют доказательства того, что BMPs могут участвовать в онкогенезе различных типов опухолей [4, 5]. Сообщалось, что BMP-4 стимулирует инвазию клеток рака молочной железы (РМЖ) и способствует ремоделированию костей [11]. Paez-Peda и др. в своей работе описали роль BMP-4 в онкогенезе пролактиномы через Smad/эстроген рецепторный сигнальный путь [12]. Напротив, в других, более недавних исследованиях, было показано, что BMPs обладают опухолесупрессивной функцией. Ye L. с соавт. предположили, что BMP-10 подавляет рост и агрессивность клеток рака предстательной железы (РПЖ), индуцируя апоптоз через Smad-независимый путь, который коррелирует с модуляцией экспрессии киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) 1/2 и X-связанным ингибитором белка апоптоза (XIAP) [13]. Cao Y. с соавт. также сообщили, что BMP-4 подавляет метастазирование РМЖ путем ингибиро-

вания активности супрессорных клеток миелоидного происхождения у мышей [14]. Они также предположили, что BMP-4 снижает секрецию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) через подавление активности ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B). Кроме того, один и тот же лиганд BMP в пределах одного и того же типа опухоли, вероятно, будет работать по-разному, в зависимости от вида исследования. Следовательно, выводы, основанные только на одной клеточной линии, могут быть слишком простыми, поэтому следует использовать разные линии опухолевых клеток или разные типы опухолей. Подходящим консенсусом является то, что BMPs могут участвовать как промоторы опухоли, так и как онкогены (табл. 1) [15–19]. Хотя нет окончательной корреляции между BMPs и онкогенезом, большое количество исследований указывает на положительное влияние BMP на развитие опухоли. Поэтому при лечении онкологических больных следует уделять особое внимание роли BMPs, а при введении BMP – учитывать онкологический анамнез.

Двойная роль костных морфогенетических белков (BMPs) в опухолях

Онкогены	Опухолевые супрессоры
BMP-2 стимулирует ЭМП и дифференцировку стволовых клеток рака молочной железы через Rb и CD44	Активация BMP-9 приводит к подавлению роста остеосаркомы <i>in vivo</i>
BMP-4 приводит к глубокой иммуносупрессии, опосредованной CD8 Т-клеток, что приводит к развитию опухоли и метастазированию <i>in vivo</i>	Активация BMP-7 приводит к подавлению роста рака молочной железы <i>in vivo</i>
BMP-6 стимулирует миграцию и инвазию клеток рака предстательной железы путем активации ID-1 и MMP	BMP-2 подавляет рост и развитие почечно-клеточного рака
BMP-6 стимулирует экспрессию VEGF в клетках рака предстательной железы, что вызывает повышенную пролиферативную активность в опухоли	BMP-2 подавляет рост рака молочной железы через регулирование miR-192
BMP-9 и BMP-10 стимулируют рост опухоли за счет активации ангиогенеза	BMP-4 является мощным супрессором метастазирования рака молочной железы путем подавления активности NF-κB <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>

**Аберрантная экспрессия BMPs и их влияние на онкогенез**

Роль BMPs в биологии опухолей, особенно при РМЖ и РПЖ, широко изучается. Сегодня известно, что эти белки широко участвуют в регуляции функций опухолевых клеток, которые варьируют от роста, гибели, миграции и инвазии опухолевых клеток до ЭМП (табл. 2) [14–23]. Кроме того, среди различных видов опухолей, где BMPs участвует в их прогрессировании, широко изучается роль передачи сигналов BMPs в метастазировании в костные ткани. Horvath LG с соавт. предположили, что BMP-2 может действовать как маркер плохого прогноза из-за значительного снижения его экспрессии при РПЖ по сравнению с доброкачественной тканью предстательной железы [24]. Кроме того, Morrissey С.

с соавт. обнаружили, что BMP-7 сверхэкспрессирован при метастазах РПЖ в кости и мягкие ткани по сравнению с первичным РПЖ [25]. Они также предположили, что передача сигналов BMP-7 может быть связана с клиническим прогрессированием заболевания. Ye L. с соавт. ранее сообщали, что активация BMP-7 в тканях РПЖ может быть связана с фактором роста гепатоцитов (HGF) *in vivo* [26]. Ma Y. с соавт. показали, что экспрессия BMP-2 и рецепторов костных морфогенетических белков типа I В и типа II (BMPRIВ и BMPRII) снижена в тканях эпителиального рака яичников, и предположили, что их низкая экспрессия связана с плохим прогнозом для данного типа пациентов [27]. Тем самым, аберрантная экспрессия BMPs была связана с развитием различных солидных опухолей и метастазами в кости.

Таблица 2

Роль костных морфогенетических белков (BMPs) и задействованных их генов-мишеней или сигнальных путей при опухолях

Тип опухоли	Тип BMPs	Модель исследования	Экспрессия	Гены-мишени или сигнальный путь	Функция	Литература
Рак легкого	BMP-7		Повышена	Smad1	Высокая экспрессия BMP-7 может быть показателем вероятности метастазирования в костную ткань и поражения региональных лимфатических узлов	[1, 2]
Рак легкого	BMP-4	Опухолевая ткань ( <i>ex vivo</i> , человек), <i>in vitro</i> (A549 клеточная линия) и <i>in vivo</i>	Понижена, повышена	p-ERK, VEGF, Smad1, miR-200 и JAG2	BMP-4 ингибируют рост опухоли <i>in vivo</i> . Высокая экспрессия BMP-4 стимулирует онкогенез и метастазирование	[3, 4]
РПЖ	BMP-4	<i>In vivo</i>	Повышена	Цитокины: IL-8, GRO-α/β и CCL2	Высокая экспрессия BMP-4 стимулирует онкогенез и метастазирование в костную ткань	[5]
РПЖ	BMP-7	Опухолевая ткань ( <i>ex vivo</i> , человек)	Понижена	Smad1/4/5, E-кадгерин и виментин	Действует как потенциальный ингибитор метастазирования РПЖ в кости <i>in vivo</i>	[6]
РПЖ	BMP-6	Опухолевая ткань ( <i>ex vivo</i> , человек)	Понижена	ID-1 и MMP	Связан с повышенным уровнем белка ID-1 и более инвазивным фенотипом	[7]
РМЖ	BMP-9	<i>In vitro</i> (MDA-MB-231 клеточная линия, преадипоциты и адипоциты) и <i>in vivo</i>	Понижена	Преобразователь сигнала и активатор транскрипции STAT3, ERK-1, 2/Akt сигнальный путь	Подавляет рост и метастазирование опухолевых клеток. Подавляет рост опухоли и снижает экспрессию лептина в преадипоцитах/адипоцитах	[8]
РМЖ	BMP-4	<i>In vivo</i> (BALB/c)	Понижена	NF-κB	Подавляет лейкоцитоз, спленомегалию и метастазирование. Снижает секрецию G-CSF за счет подавления активности NF-κB	[9]
Колоректальный рак	BMP-4	Опухолевая ткань ( <i>ex vivo</i> , человек)	Понижена	PI3K/Akt сигнальный путь	RhBMP-4 индуцирует апоптоз и дифференцировку химиорезистентных стволовых клеток колоректального рака. Активирует канонические и неканонические сигнальные пути BMPs	[10]

**Аббревиатуры:** РПЖ – рак предстательной железы; РМЖ – рак молочной железы; Smad1/4/5 – матери против гомолога декапентаплегии 1/4/5; p-ERK – p-киназа, связанная с внеклеточным сигналом; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; miR-200 – микроРНК-200; JAG2 – зазубренный канонический лиганд Notch 2; IL-8 – интерлейкин 8; GRO-α/β – онкогенный белок, связанный с ростом хемокинов CXС; CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; ID-1 – ингибитор ДНК-связывающего белка; MMP – матриксные металлопротеиназы; STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; ERK-1, 2 – киназа, связанная с внеклеточным сигналом 1, 2; NF-κB – ядерный фактор-каппа В; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; rhBMP-4 – рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-4

### Факторы регуляции BMPs

Изменение экспрессии (повышение или понижение) BMPs и передачи их сигналов, происходящее при злокачественных опухолях во время их развития и прогрессирования, отражает сложность как механизма регуляции BMPs, так и их взаимодействия с другими факторами. Известно, что ряд гормонов и других факторов роста были указаны в регуляторной сети BMPs.

#### Половые гормоны

При РПЖ андрогены играют важную роль в онкогенезе, прогрессировании и метастазировании опухоли, и контроль уровня циркулирующих андрогенов представляет собой единственный способ контроля эффективности терапии. Андрогены могут индуцировать экспрессию некоторых BMPs, рецепторов BMPs и внутриклеточной передачи сигналов [28]. Что касается рецепторов, то андрогены индуцируют экспрессию мРНК BMPRIВ, но не экспрессию мРНК BMPRIA и BMPRII в андрогенчувствительной линии клеток РПЖ человека LNCaP [30]. Было выявлено, что rhBMP-4 индуцирует двухфазный эффект на пролиферацию LNCaP [29]. В присутствии андрогена наблюдается снижение клеточной пролиферации в ответ на применение rhBMP-4. Считается, что это результат высокой экспрессии BMPRIВ. Таким образом, индукция экспрессии BMPRIВ андрогеном, по-видимому, ингибирует клеточную пролиферацию в ответ на активацию BMPs [30]. Что касается самих BMPs, орхидэктомия приводит к снижению экспрессии BMP-7 *in vivo*, а введение тестостерона или дигидротестостерона вызывало увеличение уровня экспрессии BMP-7 [30]. Однако лишение андрогенов, по-видимому, не влияет на продукцию BMP-6 в нормальной ткани простаты у крыс, что указывает на альтернативную и независимую от андрогенов генную регуляцию BMP-6 [31].

Эпигенетическая регуляция BMPs и их рецепторов при РМЖ связана с рецептором эстрогена (ER). Эстроген может подавлять экспрессию некоторых рецепторов BMP, таких как BMPRIA, BMPRIВ, активинный рецептор типа 2A и типа 2B (ACVR2A и ACVR2B), но не влияет на экспрессию рецептора активина А типа I (ACVR1) и BMPRII [32]. Было обнаружено, что экспрессия BMP-7 коррелирует с уровнем экспрессии как ER, так и рецептора прогестерона [33]. Антиэстрогенный реагент ралоксифен может повышать активность BMP-4 в остеобластоподобных линиях клеток U-2 OS [34]. Считается, что ER- $\alpha$ , но не ER- $\beta$ , необходим для активации BMP-4. Однако ER- $\beta$  может синергетически усиливать активацию BMP-4 ралоксифеном [34]. Роль, которую играет ER- $\beta$  в регуляции BMPs и передаче сигналов BMPs эстрогеном в клетках РМЖ, остается еще мало изученной. Кроме того, эстроген и BMP могут влиять на функцию друг друга посредством взаимодействия между их рецепторами и нижестоящими сигнальными путями, такими как ER и Smads. Тем не менее, взаимодействие между эстрогеном и сигнальными путями, активируемыми после применения rhBMPs, а также их роль в развитии и прогрессировании РМЖ все еще нуждаются в дальнейшем изучении.

#### Факторы роста

Было указано несколько других факторов роста и сигнальных путей в регуляции экспрессии и функции

BMPs. Nacamuli R.P. с соавт. продемонстрировали, что экспрессию BMP-3 можно контролировать с помощью рекомбинантного фактора роста фибробластов человека (rhFGF) в остеобластах, полученных из свода черепа *in vivo* [35]. Было показано, что экспрессия BMP-6 снижена в тканях РМЖ, что сопровождается одновременным снижением экспрессии рецептора EGF. Связь между BMP-6 и EGF была дополнительно подтверждена активацией BMP-6 в клеточной линии РМЖ MCF-7 посредством активации рецептора EGF [36]. Имеются данные о том, что ретиноид индуцирует экспрессию BMP-2 в чувствительных к ретиноидам клеточных линиях, а рапамицин индуцирует экспрессию BMP-4 и снижает экспрессию фоллистатина в клеточной линии РПЖ PC3, что в итоге способствует его противоопухолевому эффекту [37]. Недавние исследования показали, что фактор роста гепатоцитов (HGF), ключевой регулятор метастазирования и ангиогенеза, может усиливать экспрессию BMP-7 и его рецепторов в клетках РПЖ [14]. Этот эффект может быть заблокирован NK4, антагонистом HGF и ингибитором ангиогенеза. Это предполагает, что HGF участвует в изменении профиля экспрессии BMP при прогрессировании и метастазировании опухоли. Эти исследования в совокупности показывают, что BMPs вместе с другими факторами роста могут играть потенциальную роль во время развития и прогрессирования опухолей, особенно при метастазах в кости.

#### Ангиогенез

Ангиогенез является важным компонентом во время развития и прогрессирования как первичных, так и вторичных опухолей. Для того, чтобы опухоли росли, они должны индуцировать образование новых кровеносных сосудов, процесс, который известен как неоваскуляризация. Процесс ангиогенеза имеет раннюю фазу активации, когда эндотелиальные клетки (ЭК) пролиферируют и мигрируют, и позднюю фазу, когда ЭК прекращают миграцию, и происходит стабилизация и формирование зрелого кровеносного сосуда [38, 39]. Было высказано предположение, что передача сигналов трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1) через киназу 1, подобную рецептору активина (ALK1)/Smad1/Smad5, индуцирует раннюю фазу активации ангиогенеза, тогда как TGF $\beta$ -1 через киназу 5, подобную рецептору активина (ALK5)/Smad2/Smad3, отвечает за продвижение поздней фазы [40]. Культивирование на коллагене типа I может способствовать спонтанному образованию тубулярных структур ЭК за счет повышения уровня экспрессии BMPRIВ и BMPRII [41]. Smads являются регуляторами транскрипции генов-мишеней BMPs, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [42]. В клетках рака желудка Smad3 приводит к подавлению экспрессии VEGF и уменьшению размеров опухолевых узлов с уменьшением образования кровеносных сосудов [42]. В отличие от Smad2 и Smad3, сверхэкспрессия Smad4 в клетках рака поджелудочной железы может привести как к снижению экспрессии VEGF, так и к повышению уровня тромбоспондина-1, что приводит к ингибированию ангиогенеза [43]. Было показано, что в отличие от TGF- $\beta$ 1 и большинства BMPs, BMP-9 ингибирует пролиферацию ЭК, а также блокирует опосредованный

через VEGF ангиогенез посредством ALK-1 и BMPRII и нижней передаче сигналов Smad1/5 [44]. Что опять же показывает двойственность роли BMPs в онкогенезе.

**Клинические исследования**

Учитывая высокую заболеваемость и смертность при некоторых видах опухолей, очевидно, что риск потенциального послеоперационного образования опухоли после использования rhBMPs критически важен для изучения. Установление случаев формирования опухоли посредством анализа данных клинических испытаний ограничено проблемами мощности и размера выборки, а также относительно короткой продолжительностью наблюдения. RhBMP-2, представленный в 2002 году, стал одним из наиболее часто используемых заменителей костного трансплантата [46]. Несмотря на то, что rhBMP-2 одобрен для использования при переднем поясничном спондилодезе, применение его расширилось, и использование пошло не по назначению, как в отношении местоположения, так и дозировки. В 2012 году DeVine JG с соавт. провели независимый обзор риска онкологии при использовании rhBMP-2 при спондилодезе по материалам, опубликованным в литературе на сегодняшний день и в общедоступных сводках данных FDA, и сделали вывод, что риск развития опухоли может зависеть от дозы. Это заключение основано на данных по применению rhBMP-2 не по прямому назначению для заднелатерального (заднебоковой) спондилодеза в трех рандомизированных контролируемых исследованиях и одном ретроспективном когортном исследовании [46].

Были предприняты попытки ретроспективно изучить более крупные популяции пациентов с более длительными периодами наблюдения. Несмотря на то, что для ретроспективного исследования существует несколько ограничений, возможность изучения больших популяций пациентов с более длительным наблюдением и ис-

пользованием rhBMPs не по назначению, как в применении (передний и задний шейный, задний поясничный спондилодез), так и в дозировке, может дать некоторое представление о потенциальном риске формирования опухоли. В документе об одобрении FDA сообщалось об одном случае рака поджелудочной железы во время 12-месячного наблюдения [47]. Однако этот случай кажется случайным, поскольку крупное ретроспективное когортное исследование, проведенное у пожилых пациентов, не выявило какого-либо повышенного риска рака поджелудочной железы, связанного с воздействием rhBMP-2. Carragee E.J. с соавт. сообщили о своих результатах в исследовании по спондилодезу, включавшем 239 пациентов с применением rhBMP-2 и 224 пациентов из контрольной группы (без применения rhBMP-2) [48]. Через 24 месяца наблюдения риск развития онкологии увеличился у пациентов с использованием rhBMP-2 (соотношение рисков 3,45; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,98–6,00), но частота событий была низкой, а опухоли были гетерогенными, 37 % пациентов были потеряны через пять лет наблюдения, что значительно уменьшило мощность статистического анализа. Совсем недавно Kelly M.P. с соавт. сообщили о ретроспективном исследовании, анализирующем заболеваемость онкологией у 467 916 пациентов Medicare, перенесших операцию спондилодеза с 2005 по 2010 год [49]. Относительный риск развития опухоли после воздействия rhBMPs составил 0,938 (95 % ДИ: 0,913–0,964), что является низким значением. Частота развития опухоли была одинаковой в исследуемой группе с применением rhBMP и контрольной группе без rhBMP (5,9 % против 6,5 %). Был сделан вывод о том, что использование rhBMP не было связано с повышенным риском развития опухоли в течение среднего времени наблюдения, а именно – 2,9 года. В таблице 3 представлены клинические исследования, в которых изучался возможный риск развития онкологии после применения rhBMPs [47–52].

Таблица 3

Клинические исследования, проводимые по изучению возможного риска развития опухолей после применения рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков (rhBMPs)

Авторы	Тип исследования	BMP/ торговая марка	Направление	Предполагаемая опухоль	Кол-во пациентов, n	Дозировка BMP	Риск онкологии, n (%)	Длительность наблюдения
Sayama и др. [49]	РКИ	rhBMP-2/ Infuse™	Задний спондилодез затылочно-шейного, шейного, грудного, поясничного или пояснично-крестцового отделов позвоночника	-	57	2.8, 5.6 и 8.0	0 (0)	48,4 месяца (средний диапазон 24–70 месяцев)
Dettori и др. [51]	База данных	rhBMP-2 и rhBMP-7	Спондилодез шейного и поясничного отделов позвоночника	Чаще всего регистрировались РПЖ, РМЖ, рак легких, меланома и рак толстой кишки	4246	-	117 (2,76)	8 лет
Carragee и др. [48]	МПРИ	rhBMP-2/ Amplify™	Спондилодез поясничного отдела позвоночника	Чаще всего регистрировались РПЖ, плоскоклеточная карцинома, меланома и рак щитовидной железы	239	40	15 (6,3)	60 месяцев
Cooper и др. [50, 52]	База данных	rhBMP-2 и rhBMP-7		Чаще всего регистрировались РПЖ, РМЖ, меланома и неходжкинские лимфомы	2345	-	49 (2)	4,87 года
Mines и др. [47]	РКИ			Рак поджелудочной железы	15453	-	8 (0,05)	1,4 года

**Аббревиатуры:** РКИ – ретроспективное когортное исследование; МПРИ – мультицентровое проспективное рандомизированное исследование; РПЖ – рак предстательной железы; РМЖ – рак молочной железы; rhBMP-2 – рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-2; rhBMP-7 – рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок-7

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно о том, что BMPs проявляют двоякую функцию по отношению к развитию и прогрессированию опухолей. Они могут служить опухолевыми супрессорами или промоторами в зависимости от типа клетки или ткани в микроокружении и эпигенетического фона пациента. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы четко оценить возможную связь между онкогенезом и использованием rhBMPs. Предполагаемая канцерогенность rhBMP-2, о которой подозревали еще в 2011 г., окончательно не подтверждается крупнейшим ретроспективным исследованием, опубликованным Kelly M.P. с соавт. [53] и проведенном на почти полумиллионе пациентов, прошедших лечение по поводу поясничного спондилолиза с применением rhBMP-2 и без него. Хотя некоторые клинические исследования предполагают, что имеется ряд осложнений после применения rhBMPs в спинальной хирургии, и не только (например, воспаление или гетеротопическая оссификация), имеется доку-

мент FDA, подтверждающий безопасность применения rhBMP-2 или rhBMP-7 (показания, хирургический метод и имплантат, доза BMPs). Следующий постулат можно найти в соответствующем документе FDA: "Безопасность и эффективность компонента BMP при использовании с другими спинальными имплантатами, имплантированными в места, отличные от нижнего поясничного отдела позвоночника, или используемыми в хирургических методах, отличных от переднего открытого или переднего лапароскопического доступов, не установлены".

Таким образом, на сегодняшний день результаты клинических исследований доказывают, что использование rhBMPs в терапевтических целях не увеличивает риск последующего возникновения злокачественных новообразований. Тем не менее, требуется дальнейшее проведение клинических исследований с возможностью изучения больших популяций пациентов с более длительным сроком наблюдения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bone Morphogenetic Proteins, Carriers, and Animal Models in the Development of Novel Bone Regenerative Therapies / N. Stokovic, N. Ivanjko, D. Maticic, F.P. Luyten, S. Vukicevic // *Materials* (Basel). 2021. Vol. 14, No 13. P. 3513. DOI: 10.3390/ma14133513.
2. Bone morphogenetic proteins, breast cancer, and bone metastases: striking the right balance / C. Zabkiewicz, J. Resaul, R. Hargest, W.G. Jiang, L. Ye // *Endocr. Relat. Cancer*. 2017. Vol. 24, No 10. P. R349-R366. DOI: 10.1530/ERC-17-0139.
3. Expression of bone morphogenetic proteins in giant cell tumor of bone / N. Kudo, A. Ogose, T. Ariizumi, H. Kawashima, T. Hotta, H. Hatano, T. Morita, M. Nagata, Y. Siki, A. Kawai, Y. Hotta, M. Hoshino, N. Endo // *Anticancer Res*. 2009. Vol. 29, No 6. P. 2219-2225.
4. Mechanisms of action of bone morphogenetic proteins in cancer / H. Davis, E. Raja, K. Miyazono, Y. Tsubakihara, A. Moustakas // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016. Vol. 27. P. 81-92. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.11.009.
5. 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.
6. Katagiri T., Watabe T. Bone Morphogenetic Proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2016. Vol. 8, No 6. P. a021899. DOI: 10.1101/cshperspect.a021899.
7. Impact of surgeon rhBMP-2 cost awareness on complication rates and health system costs for spinal arthrodesis / M. McGrath, A.H. Feroze, D. Nistal, E. Robinson, R. Saigal // *Neurosurg. Focus*. 2021. Vol. 50, No 6. P. E5. DOI: 10.3171/2021.3.FOCUS2152.
8. Badhiwala J.H., Fehlings M.G. Use of OP-1 (rhBMP-7) in posterolateral lumbar arthrodesis // *J. Spine Surg*. 2016. Vol. 2, No 4. P. 338-344. DOI: 10.21037/jss.2016.12.02.
9. Bone morphogenetic proteins: indications and uses / C. Bibbo, J. Nelson, D. Ehrlich, B. Rougeux // *Clin. Podiatr. Med. Surg*. 2015. Vol. 32, No 1. P. 35-43. DOI: 10.1016/j.cpm.2014.09.005.
10. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // *Int. J. Biol. Sci*. 2012. Vol. 8, No 2. P. 272-288. DOI: 10.7150/ijbs.2929.
11. Guo D., Huang J., Gong J. Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) is required for migration and invasion of breast cancer // *Mol. Cell. Biochem*. 2012. Vol. 365, No (1-2). P. 179-190. DOI: 10.1007/s11010-011-1170-1.
12. Involvement of bone morphogenetic protein 4 (BMP-4) in pituitary prolactinoma pathogenesis through a Smad/estrogen receptor crosstalk / M. Paez-Pereda, D. Giacomini, D. Refojo, A.C. Nagashima, U. Hopfner, Y. Grubler, A. Chervin, V. Goldberg, R. Goya, S.T. Hentges, M.J. Low, F. Holsboer, G.K. Stalla, E. Arzt // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2003. Vol. 100, No 3. P. 1034-1039. DOI: 10.1073/pnas.0237312100.
13. Lin Y., Kynaston H., Jiang W.G. Bone morphogenetic protein-10 suppresses the growth and aggressiveness of prostate cancer cells through a Smad independent pathway // *J. Urol*. 2009. Vol. 181, No 6. P. 2749-2759. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.098.
14. BMP4 inhibits breast cancer metastasis by blocking myeloid-derived suppressor cell activity / Y. Cao, C.Y. Slaney, B.N. Bidwell, B.S. Parker, C.N. Johnstone, J. Rautela, B.L. Eckhardt, R.L. Anderson // *Cancer Res*. 2014. Vol. 74, No 18. P. 5091-5102. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3171.
15. Expression of bone morphogenetic protein 7 in lung cancer and its biological impact on lung cancer cells / J. Chen, L. Ye, F. Xie, Y. Yang, L. Zhang, W.G. Jiang // *Anticancer Res*. 2010. Vol. 30, No 4. P. 1113-1120.
16. Molecular impact of bone morphogenetic protein 7, on lung cancer cells and its clinical significance / Y. Liu, J. Chen, Y. Yang, L. Zhang, W.G. Jiang // *Int. J. Mol. Med*. 2012. Vol. 29, No 6. P. 1016-1024. DOI: 10.5892/ijmm.2012.948.
17. BMP4 signaling induces senescence and modulates the oncogenic phenotype of A549 lung adenocarcinoma cells / S. Buckley, W. Shi, B. Driscoll, A. Ferrario, K. Anderson, D. Warburton // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2004. Vol. 286, No 1. P. L81-L86. DOI: 10.1152/ajplung.00160.2003.
18. Kim J.S., Kurie J.M., Ahn Y.H. BMP4 depletion by miR-200 inhibits tumorigenesis and metastasis of lung adenocarcinoma cells // *Mol. Cancer*. 2015. Vol. 14. P. 173. DOI: 10.1186/s12943-015-0441-y.
19. BMP4 promotes prostate tumor growth in bone through osteogenesis / Y.C. Lee, C.J. Cheng, M.A. Bilen, J.F. Lu, R.L. Satcher, L.Y. Yu-Lee, G.E. Gallick, S.N. Maity, S.H. Lin // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71, No 15. P. 5194-5203. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4374.
20. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis *in vivo* / J.T. Buijs, C.A. Rentsch, G. van der Horst, P.G. van Overveld, A. Wetterwald, R. Schwaninger, N.V. Henriquez, P. Ten Dijke, F. Borovecki, R. Markwalder, G.N. Thalmann, S.E. Papapoulos, R.C. Pelger, S. Vukicevic, M.G. Cecchini, C.W. Löwik, G. van der Pluijm // *Am. J. Pathol*. 2007. Vol. 171, No 3. P. 1047-1057. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070168.
21. BMP-6 over-expression in prostate cancer is associated with increased Id-1 protein and a more invasive phenotype / S. Darby, S.S. Cross, N.J. Brown, F.C. Hamdy, C.N. Robson // *J. Pathol*. 2008. Vol. 214, No 3. P. 394-404. DOI: 10.1002/path.2292.
22. Inhibitory effects of BMP9 on breast cancer cells by regulating their interaction with pre-adipocytes/adipocytes / T. Wang, Z. Zhang, K. Wang, J. Wang, Y. Jiang, J. Xia, L. Gou, M. Liu, L. Zhou, T. He, Y. Zhang // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No 22. P. 35890-35901. DOI: 10.18632/oncotarget.16271.
23. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice / Y. Lombardo, A. Scopelliti, P. Cammareri, M. Todaro, F. Iovino, L. Ricci-Vitiani, G. Gulotta, F. Dieli, R. de Maria, G. Stassi // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140, No 1. P. 297-309. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.005.
24. Loss of BMP2, Smad8, and Smad4 expression in prostate cancer progression / L.G. Horvath, S.M. Henshall, J.G. Kench, J.J. Turner, D. Golovsky, P.C. Brenner, G.F. O'Neill, R. Kooner, P.D. Stricker, J.J. Grygiel, R.L. Sutherland // *Prostate*. 2004. Vol. 59, No 3. P. 234-242. DOI: 10.1002/pros.10361.
25. Bone morphogenetic protein 7 is expressed in prostate cancer metastases and its effects on prostate tumor cells depend on cell phenotype and the tumor microenvironment / C. Morrissey, L.G. Brown, T.E. Pitts, R.L. Vessella, E. Corey // *Neoplasia*. 2010. Vol. 12, No 2. P. 192-205. DOI: 10.1593/neo.91836.

26. HGF/SF up-regulates the expression of bone morphogenetic protein 7 in prostate cancer cells / L. Ye, J.M. Lewis-Russell, A.J. Sanders, H. Kynaston, W.G. Jiang // *Urol. Oncol.* 2008. Vol. 26, No 2. P. 190-197. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.03.027.
27. Expression of bone morphogenetic protein-2 and its receptors in epithelial ovarian cancer and their influence on the prognosis of ovarian cancer patients / Y. Ma, L. Ma, Q. Guo, S. Zhang // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 29, No 1. P. 85. DOI: 10.1186/1756-9966-29-85.
28. Androgens downregulate BMP2 impairing the inductive role of dermal papilla cells on hair follicle stem cells differentiation / J.M. Ceruti, F.M. Oppenheimer, G.J. Leirós, M.E. Balaña // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2021. Vol. 520. P. 111096. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111096.
29. Prostate cancer cells and bone stromal cells mutually interact with each other through bone morphogenetic protein-mediated signals / H. Nishimori, S. Ehata, H.I. Suzuki, Y. Katsuno, K. Miyazono // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, No 24. P. 20037-20046. DOI: 10.1074/jbc.M112.353094.
30. Androgen-dependent gene expression of bone morphogenetic protein 7 in mouse prostate / R. Thomas, W.A. Anderson, V. Raman, A.H. Reddi // *Prostate.* 1998. Vol. 37, No 4. P. 236-245. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19981201)37:4<236::aid-pros5>3.0.co;2-c.
31. Opposing roles of TGF $\beta$  and BMP signaling in prostate cancer development / X. Lu, E.J. Jin, X. Cheng, S. Feng, X. Shang, P. Deng, S. Jiang, Q. Chang, S. Rahmy, S. Chaudhary, X. Lu, R. Zhao, Y.A. Wang, R.A. DePinho // *Genes Dev.* 2017. Vol. 31, No 23-24. P. 2337-2342. DOI: 10.1101/gad.307116.117.
32. Yamamoto T., Saatcioglu F., Matsuda T. Cross-talk between bone morphogenic proteins and estrogen receptor signaling // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143, No 7. P. 2635-2642. DOI: 10.1210/endo.143.7.8877.
33. Ying X., Sun Y., He P. Bone Morphogenetic Protein-7 Inhibits EMT-Associated Genes in Breast Cancer // *Cell. Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 37, No 4. P. 1271-1278. DOI: 10.1159/000430249.
34. Antiestrogens specifically up-regulate bone morphogenetic protein-4 promoter activity in human osteoblastic cells / A. van den Wijngaard, W.R. Mulder, R. Dijkema, C.J. Boersma, S. Mosselman, E.J. van Zoelen, W. Olijve // *Mol. Endocrinol.* 2000. Vol. 14, No 5. P. 623-633. DOI: 10.1210/mend.14.5.0463.
35. Expression and possible mechanisms of regulation of BMP3 in rat cranial sutures / R.P. Nacamuli, K.D. Fong, K.A. Lenton, H.M. Song, T.D. Fang, A. Salim, M.T. Longaker // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005. Vol. 116, No 5. P. 1353-1362. DOI: 10.1097/01.prs.0000182223.85978.34.
36. Differential expression and regulation of bone morphogenetic protein 7 in breast cancer / M. Schwalbe, J. Sanger, R. Eggers, A. Naumann, A. Schmidt, K. Hoffken, J.H. Clement // *Int. J. Oncol.* 2005. Vol. 23, No 1. P. 89-95.
37. Rapamycin induces Smad activity in prostate cancer cell lines / H.G. van der Poel, C. Hanrahan, H. Zhong, J.W. Simons // *Urol. Res.* 2003. Vol. 30, No 6. P. 380-386. DOI: 10.1007/s00240-002-0282-1.
38. Kretschmer M., Rudiger D., Zahler S. Mechanical Aspects of Angiogenesis // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, No 19. P. 4987. DOI: 10.3390/cancers13194987.
39. Majidpoor J., Mortezaee K. Angiogenesis as a hallmark of solid tumors – clinical perspectives // *Cell. Oncol. (Dordr.).* 2021. Vol. 44, No 4. P. 715-737. DOI: 10.1007/s13402-021-00602-3.
40. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- $\beta$  type I receptors / M.J. Goumans, G. Valdimarsdottir, S. Itoh, A. Rosendahl, P. Sideras, P. ten Dijke // *EMBO J.* 2002. Vol. 21, No 7. P. 1743-1753. DOI: 10.1093/emboj/21.7.1743.
41. Regazzoni C., Winterhalter K.H., Rohrer L. Type I collagen induces expression of bone morphogenetic protein receptor type II // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283, No 2. P. 316-322. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4815.
42. Bone morphogenetic protein 4 (BMP-4) and BMP-7 induce vascular endothelial growth factor expression in bovine granulosa cells / T. Shimizu, F. Magata, Y. Abe, A. Miyamoto // *Anim. Sci. J.* 2012. Vol. 83, No 9. P. 663-667. DOI: 10.1111/j.1740-0929.2012.01052.x.
43. TGF- $\beta$  induces proangiogenic and antiangiogenic factors via parallel but distinct Smad pathways / T. Nakagawa, J.H. Li, G. Garcia, W. Mu, E. Piek, E.P. Bottinger, Y. Chen, H.J. Zhu, D.H. Kang, G.F. Schreiner, H.Y. Lan, R.J. Johnson // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66, No 2. P. 605-613. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00780.x.
44. Loss of the Smad3 expression increases susceptibility to tumorigenicity in human gastric cancer / S.U. Han, H.T. Kim, D.H. Seong, Y.S. Kim, Y.S. Park, Y.J. Bang, H.K. Yang, S.J. Kim // *Oncogene.* 2004. Vol. 23, No 7. P. 1333-1341. DOI: 10.1038/sj.onc.1207259.
45. Use of rhBMP-2 for adult spinal deformity surgery: patterns of usage and changes over the past decade / M. Bannwarth, J.S. Smith, S. Bess, E.O. Klineberg, C.P. Ames, G.M. Mundis, H.J. Kim, R. Lafage, M.C. Gupta, D.C. Burton, C.I. Shaffrey, F.J. Schwab, V. Lafage; International Spine Study Group (ISSG) // *Neurosurg. Focus.* 2021. Vol. 50, No 6. P. E4. DOI: 10.3171/2021.3.FOCUS2164.
46. The use of rhBMP in spine surgery: is there a cancer risk? / J.G. Devine, J.R. Dettori, J.C. France, E. Brodt, R.A. McGuire // *Evid. Based Spine Care J.* 2012. Vol. 3, No 2. P. 35-41. DOI: 10.1055/s-0031-1298616.
47. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 and pancreatic cancer: a retrospective cohort study / D. Mines, Y. Gu, T.D. Kou, G.S. Cooper // *Pharmacoeconom. Drug. Saf.* 2011. Vol. 20, No 2. P. 111-118. DOI: 10.1002/pds.2057.
48. Cancer risk after use of recombinant bone morphogenetic protein-2 for spinal arthrodesis / E.J. Carragee, G. Chu, R. Rohatgi, E.L. Hurwitz, B.K. Weiner, S.T. Yoon, G. Comer, B. Kopjar // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013. Vol. 95, No 17. P. 1537-1545. DOI: 10.2106/JBJS.L.01483.
49. Routine use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in posterior fusions of the pediatric spine and incidence of cancer / C. Sayama, M. Willsey, M. Chintagumpala, A. Brayton, V. Briceño, S.L. Ryan, T.G. Luerssen, S.W. Hwang, A. Jea // *J. Neurosurg. Pediatr.* 2015. Vol. 16, No 1. P. 4-13. DOI: 10.3171/2014.10.PEDS14199.
50. Cooper G.S., Kou T.D. Risk of cancer after lumbar fusion surgery with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rh-BMP-2) // *Spine (Phila Pa 1976).* 2013. Vol. 38, No 21. P. 1862-1868. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a3d3b4.
51. The risk of cancer with the use of recombinant human bone morphogenetic protein in spine fusion / J.R. Dettori, J.R. Chapman, J.G. DeVine, R.A. McGuire, D.C. Norvell, N.S. Weiss // *Spine (Phila Pa 1976).* 2016. Vol. 41, No 16. P. 1317-1324. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001671.
52. Cooper G.S., Kou T.D. Risk of cancer following lumbar fusion surgery with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2): an analysis using a commercially insured patient population // *Int. J. Spine Surg.* 2018. Vol. 12, No 2. P. 260-268. DOI: 10.14444/50323.
53. Cancer risk from bone morphogenetic protein exposure in spinal arthrodesis / M.P. Kelly, J.W. Savage, S.M. Bentzen, W.K. Hsu, S.A. Ellison, P.A. Anderson // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2014. Vol. 96, No 17. P. 1417-1422. DOI: 10.2106/JBJS.M.01190.

Статья поступила в редакцию 22.02.2022; одобрена после рецензирования 16.03.2022; принята к публикации 23.05.2022.

The article was submitted 22.02.2022; approved after reviewing 16.03.2022; accepted for publication 23.05.2022.

#### Информация об авторах:

1. Урал Фаритович Мухаметов – кандидат медицинских наук, ufa.rkbkuv@doctorr.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. Борзунов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, borzunov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>;
4. Ринат Альбертович Суфианов – sufianov\_r\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>;
5. Ильгиз Фанилевич Гареев – Ph.D., ilgiz\_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>.

#### Information about the authors:

1. Ural F. Mukhametov – Candidate of Medical Sciences, ufa.rkbkuv@doctorr.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. Rinat A. Sufianov – M.D., <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>;
5. Ilgiz F. Gareev – M.D., Ph.D., ilgiz\_gareev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.