

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

Степанов И.А.<sup>1,2</sup>, Белобородов В.А.<sup>1</sup>, Шамеева М.А.<sup>1</sup>

# Молекулярно-генетические механизмы формирования очагов гетеротопической оссификации

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1;

<sup>2</sup>ООО «Харлампиевская клиника», 664025, Иркутск, Россия, ул. Горького, д. 8

В обзоре освещены данные современной литературы, посвященные изучению молекулярно-генетических механизмов гетеротопической оссификации (ГО). ГО представляет собой процесс образования пластинчатой кости в мягких тканях, не имеющих остеогенных свойств. В патогенезе формирования очагов ГО важнейшую роль играет ряд внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за направление дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток по пути остеогенеза. Представлен анализ экспериментальных исследований, изучающих молекулярные механизмы ГО. Авторами изложены современные данные о молекулярных терапевтических подходах к лечению и профилактике ГО. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, что диктует необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований проблемы гетеротопической оссификации.

**Ключевые слова:** гетеротопическая оссификация; молекулярные механизмы; костные морфогенетические белки; внутриклеточные сигнальные пути; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; агонисты рецепторов ретиноевой кислоты; акцепторы свободных радикалов; лучевая терапия; профилактика.

**Для цитирования:** Степанов И.А., Белобородов В.А., Шамеева М.А. Молекулярно-генетические механизмы формирования очагов гетеротопической оссификации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 102-110.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.102-110

**Для корреспонденции:** Степанов Иван Андреевич, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Степанов И.А., Белобородов В.А.; сбор и обработка материала – Степанов И.А., Шамеева М.А.; написание текста – Степанов И.А., Шамеева М.А.; редактирование – Белобородов В.А.

Поступила 14.03.2019

Принята к печати 20.04.2020

Опубликована 28.05.2020

Stepanov I.A.<sup>1,2</sup>, Beloborodov V.A.<sup>1</sup>, Shameeva M.A.<sup>1</sup>

## Molecular and genetic mechanisms of heterotopic ossification

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Ministry of Health,

1, Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, 664003, Russia;

<sup>2</sup>Kharlampiev Clinic, 8, Gorkogo Str., Irkutsk, 664025, Russia

This review addressed molecular and genetic mechanisms of heterotopic ossification (HO). HO is a process of lamellar bone formation in soft tissues lacking osteogenic properties. Several intracellular signaling pathways for differentiation of mesenchymal stem cells along with the osteogenesis pathway play an important role in the pathogenesis of HO formation. This review analyzed experimental studies of HO molecular mechanisms. The authors presented state-of-the-art information about molecular therapeutic approaches in HO treatment and prevention and identified relevant but still unresolved issues, which warrant further experimental and clinical studies.

**Keywords:** heterotopic ossification; molecular mechanisms; bone morphogenetic proteins; intracellular signaling pathways; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; retinoic acid receptor agonists; free radical scavengers; radiotherapy; prevention.

**For citation:** Stepanov I.A., Beloborodov V.A., Shameeva M.A. Molecular and genetic mechanisms of heterotopic ossification. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2020; 64(2): 102-110. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.102-110

**For correspondence:** *Ivan A. Stepanov*, Assistant, Department of General Surgery and Anesthesiology, Irkutsk State Medical University, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.co

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

**Contribution:** the concept and design of the study – Stepanov I.A., Beloborodov V.A.; collection and processing of material – Stepanov I.A., Shameeva M.A.;

writing a text – Stepanov I.A., Shameeva M.A.; editing – Beloborodov V.A.

**Information about the authors:**

Stepanov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Beloborodov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Shameeva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-3085-2998>

Received 14.03.2019

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

Гетеротопическая оссификация (ГО) представляет собой процесс образования пластинчатой кости в мягких тканях, не имеющих остеогенных свойств [1]. Принято различать наследственные и приобретенные формы ГО. Наследственные формы ГО включают в себя 3 типа: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ), прогрессирующая костная гетероплазия (ПОГ) и наследственная остеодистрофия Олбрайта (НОО) [2, 3]. В свою очередь, приобретенные формы ГО могут возникать вследствие воздействия некоторых индуцирующих факторов: повреждение мягких тканей при травмах, ожогах или хирургических вмешательствах и перенесенные травмы головного и/или спинного мозга [3]. Ряд исследователей классифицирует ГО на травматическую, нетравматическую и нейрогенную [4].

К настоящему времени известно, что в формировании очагов ГО принимают участие 3 основных механизма: присутствие остеогенных клеток-предшественников, индуцирующие факторы и клеточное микроокружение [5]. При этом, ключевая роль в развитии очагов ГО отводится сложным межклеточным молекулярным взаимодействиям [6].

Доказано влияние ряда факторов на развитие ГО после выполнения операции тотального эндопротезирования тазобедренных суставов. Факторами риска развития ГО являются мужской пол, повторные оперативные вмешательства на крупных суставах и наличие признаков ГО в анамнезе [7]. Необходимо отметить, что остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), диффузный идиопатический гиперостоз и наличие признаков хронической венозной недостаточности нижних конечностей также могут повышать риск развития ГО [8–10].

Цель обзора — анализ современных данных литературы, посвященных изучению молекулярных и генетических механизмов формирования очагов ГО.

*Молекулярные механизмы.* Развитие нормальной костной ткани — это сложный и строго организованный физиологический процесс. Формирование костной ткани осуществляется с помощью энхондрального или внутримембранозного окостенений [11]. В обоих случаях окостенения происходит миграция мезенхимальных стволовых клеток (МСК), их взаимодействие с клетками костной ткани с помощью паракринной регуляции и прямая дифференцировка в остеобласты, хондроциты или адипоциты. Пути дифференцировки МСК строго зависят от их локального микроокружения [12]. В исследовании J. Lees-Shepard и соавт. [13] показано, что МСК обладают остеогенными свойствами и являются источником формирования очагов ГО в травмированных скелетных мышцах. Однако не только МСК могут выступать в качестве источника развития ГО. Так, в работах J. Downey и соавт. [14] и С. Кап и соавт. [15] отмечено, что перициты, сосудистые эндотелиоциты, сателлиты мышечной ткани, тучные клетки, мезенхимальные клетки-предшественники и гемопоэтические ткани, также могут выступать в качестве источников образования очагов ГО. Кроме того, имеются данные об участии клеток эндоневрия в развитии эктопической костной ткани [16, 17].

В настоящее время активно изучается влияние различных патологических состояний на истощение пула МСК. В исследовании А. Ahmed и соавт. [18] наглядно продемонстрировано, что процесс естественного старения организма значительно снижает остеогенный потенциал МСК и направляет их дифференцировку в сторону адипогенеза. Сниженный остеогенный потенциал МСК приводит к уменьшению реакции последних на ГО-стимулирующие факторы и, как следствие, к образованию меньших объемов очагов ГО. Доказано, что активность SMAD- и NF- $\kappa$ B- сигнальных путей в МСК старых мышей резко снижена [19]. Необходимо отметить, что не только старение организма,

но и ожирение, диета с высоким содержанием жиров, сахарный диабет 2-го типа также влияют на функциональную активность МСК. Гипергликемия и гиперинсулинемия влияют на микроокружение МСК, тем самым вызывая их истощение и дисфункцию [20–22]. С другой стороны, усиленный адипогенез увеличивает концентрацию лептина, который участвует в регуляции и стимуляции процесса остеогенеза [23]. Так, по мнению Н. Jiang и соавт. [24] высокие концентрации лептина могут вызывать спонтанное формирование очагов ГО. Авторы считают, что такой эффект лептина на развитие ГО связан с активацией щелочной фосфатазы и белка остеокальцина, активирующих остеогенный mTORC1-внутриклеточный сигнальный путь.

Первым этапом формирования очага ГО является процесс воспаления, возникающий в ответ на различные ГО-индуцирующие факторы (травмы, ожоги, оперативные вмешательства, черепно-мозговая травма и т.д.) [25–27]. Присутствие клеток воспаления в периваскулярной области очага ГО связано с повреждением и гипоксией ткани, которые являются стимулирующими факторами пролиферации недифференцированных клеток-предшественников [28]. Схема патогенеза ГО представлена на **рисунке**.

В процесс ГО вовлечены некоторые важнейшие внутриклеточные сигнальные пути. В очаг локального воспаления привлекается множество типов клеток, включая стволовые клетки или клетки-предшественники. Тем не менее молекулярные механизмы, вовлеченные в процесс ГО, по-прежнему остаются малоизученной областью современной медицины. Разнообразие типов наследственных и приобретенных форм ГО, таких как ПОФ и ПОГ приводят к значительным трудностям в изучении общих молекулярных сигнальных путей, ответственных за образование эктопической костной ткани [29–31]. Тем не менее ряд внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в молекулярный патогенез формирования очагов ГО, подробно изучены и обоснованы.

Костные морфогенетические белки (КМБ) являются членами суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который участвует в эмбриогенезе и поддержании гомеостаза. [32]. КМБ-индуцированное образование костной ткани происходит не только в норме, но и при различных патологических состояниях [33]. Так, в исследовании В. Bouvard и соавт. [34] показано, что у пациентов с подтвержденным диагнозом ПОФ, выявлена высокая актив-

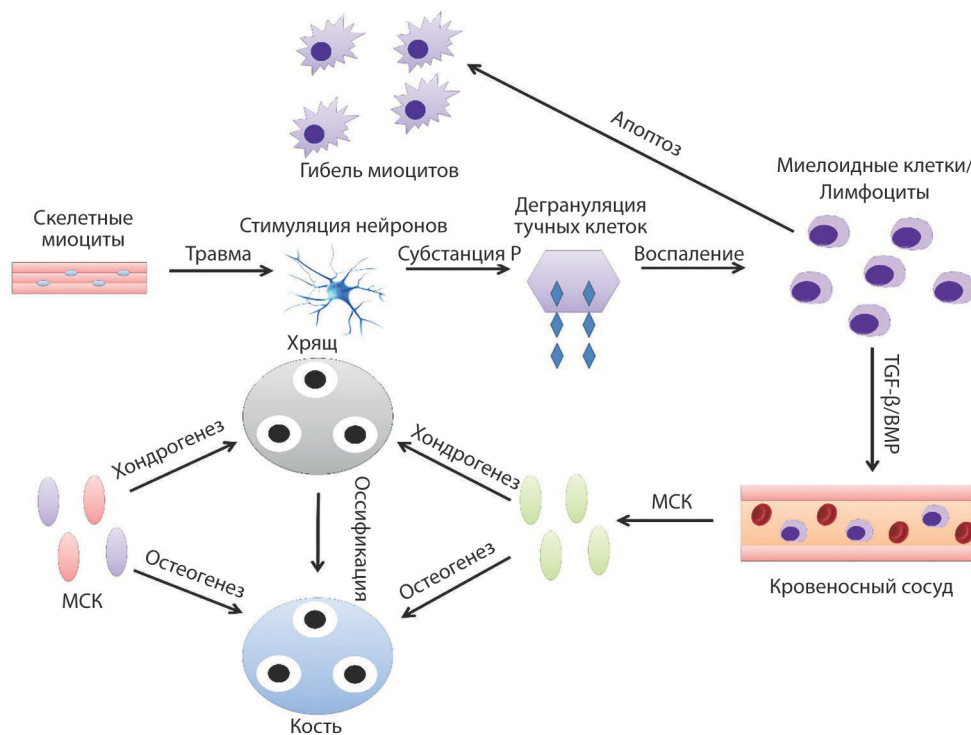


Рис. Схема патогенеза ГО: объяснение в тексте.

ность КМБ-связанных сигнальных путей в лимфоцитах. В сообщении Y. Wang и соавт. [35] отмечено, что у пациентов с черепно-мозговой травмой отмечается высокое содержание КМБ2 в сыворотке крови. Повышение содержания КМБ2, 4, 7, 9 в сыворотке крови животных также наблюдается при повреждении спинного мозга в эксперименте. По мнению M. Reichel и соавт. [36], КМБ9 отводится ключевая роль в молекулярном патогенезе формирования очагов ГО, а его активность напрямую зависит от микроокружения скелетной мускулатуры. Важно отметить, что у пациентов с уже имеющимися признаками ГО после выполнения операции тотального эндопротезирования тазобедренных суставов, отмечено значительное повышение экспрессии изоформы TGF- $\beta$ 2. При этом, изменения экспрессии других изоформ TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3) не выявлено [37].

Известно, что Hedgehog (НН)-сигнальные пути играют важнейшую роль в развитии скелета. Indian НН-сигнальный путь индуцирует дифференцировку хондроцитов, а sonic НН-путь ответственен за дифференцировку остеобластов [38]. Работа НН-сигнальной системы строго связана с несколькими факторами, в том числе и с функционированием КМБ-связанных сигнальных путей. Кроме того, НН-сигнальная система участвует в остеогенезе при переломах костей, путем регуляции процессов ангиогенеза и собственно формирования костной ткани [39, 40].

Также известно, что НН-сигнальные пути участвуют в молекулярном патогенезе развития и роста некоторых опухолей и ПОГ (вызванного нулевой мутацией гена GNAS, кодирующего белок G $\alpha$ s) [41]. В исследовании J. Regard и соавт. [42] показано, что в результате нулевой мутации гена GNAS, активность НН-сигнальных путей в подкожных мезенхимальных клетках-предшественниках и стромальных клетках костного мозга значительно увеличивается. Результаты указанного исследования позволяют объяснить молекулярный патогенез фиброзной дисплазии, при которой отмечается усиление экспрессии гена GNAS и активация WNT/ $\beta$ -катенин-сигнального клеточного пути, а также патогенез образования эктопической костной ткани при ПОГ, при котором имеет место нулевая мутация гена GNAS и повышенная активация НН-сигнальной системы. Белок G $\alpha$ s выступает в качестве основного регулирующего агента дифференцировки остеобластов, за счет поддержания баланса между активностью WNT/ $\beta$ -катенин- и НН-сигналинами [43]. Учитывая особенности молекулярного патогенеза ПОГ, применение ингибиторов НН-сигнальной системы или Gli-ингибиторов представляется весьма

перспективным направлением профилактики и лечения данного заболевания.

Гипоксией индуцированный фактор 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) — это ключевой транскрипционный фактор клеточного ответа на возникшую гипоксию. Гипоксия стимулирует хондрогенную дифференцировку клеток. Клетки формирующегося скелета в эмбриональном периоде лишены кровеносных сосудов и во время индукции ангиогенеза ингибируется хондро- и скелетогенез [44, 45]. Нарушение регуляции работы HIF-1 $\alpha$  вовлечено во многие физиологические и патофизиологические процессы, в том числе и в формирование эктопической костной ткани. Изучая экспериментальную модель ГО на лабораторных крысах S. Winkler и соавт. [46] показали, что уровни HIF-1 $\alpha$  и транскрипционного фактора SOX9 значительно повышаются во время хондрогенной дифференцировки клеток и снижаются в остеогенную стадию. Более того, H. Wang и соавт. [47] доказали наличие корреляционной зависимости между воспалением, гипоксией и их ролью у пациентов с ПОФ. Авторы исследования наглядно доказали, что клеточная гипоксия способствует развитию гетеротопической энхондральной оссификации, за счет активации КМБ-связанных сигнальных путей с помощью белка рабаптин 5 (RABEP1). В недавнем наблюдении S. Agarwal и соавт. [48] отмечено, что HIF-1 $\alpha$  участвует в образовании костных эктопий как при врожденной, так и при приобретенной формах ГО.

*Лечение и профилактика ГО* Как правило, наиболее распространенными методами лечения и профилактики развития эктопической костной ткани являются фармакотерапия и лучевая терапия. Среди наиболее эффективных лекарственных средств, препятствующих развитию очагов ГО, выступают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС). Эффективность НПВС в профилактике развития эктопической костной ткани доказана многими исследованиями, однако данная группа лекарственных средств лишена специфичности своего действия. В настоящее время изучается эффективность применения лекарственных средств, селективно ингибирующих активность SMAD-КМБ-сигнального пути, ответственного за дифференцировку МСК [49]. Тем не менее, применение НПВС в комплексе с лучевой терапией является стандартом лечения и профилактики формирования очагов ГО, несмотря на отсутствие единых клинических рекомендаций. Более того, применение НПВС с целью профилактики развития очагов ГО может быть обосновано только в рамках «офф-лейбл» терапии [50].

Эффективность применения НПВС в профилактике развития очагов ГО обусловлена ограничением ло-

кального воспаления в мягких тканях, возникающего при действии различных факторов. Профилактическое использование НПВС широко распространено в травматологии и ортопедии, спинальной хирургии, нейрохирургии и общей хирургии [51–54].

Необходимо отметить, что эффективность применения НПВС зависит от стадии формирования очагов ГО. Так, наибольшая эффективность данной группы лекарственных средств отмечается на ранних стадиях развития эктопической костной ткани, и практически неэффективна при уже сформированных очагах ГО [55]. По мнению E. Rakos и соавт. [56] и G. Pavlou и соавт. [57] эффективность применения НПВС в профилактике развития костных эктопий сопоставима с лучевой терапией, а их комбинированное использование значительно улучшают клинический результат. В исследовании J. Rivera и соавт. [58] показано, что местное применение НПВС также является эффективным способом профилактики развития очагов ГО.

В зависимости от ингибирования изоферментов циклооксигеназы, НПВС классифицируются на селективные и неселективные. Клиническая эффективность применения неселективных НПВС доказана в систематическом обзоре B. Neal и соавт. [59]. Авторы наглядно продемонстрировали, что применение неселективных НПВС позволяет достоверно снизить распространенность ГО у пациентов после выполнения операции тотального эндопротезирования тазобедренных суставов на 57 %.

Лучевая терапия подавляет дифференцировку МСК по остеогенному пути, тем самым снижая репаративную активность костной ткани и развитие аномальной кости. В наблюдении A. Jensen и соавт. [60]

отмечено, что статистически значимые различия в частоте встречаемости ГО при использовании лучевой терапии в пред- и раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнены оперативные вмешательства на височно-нижнечелюстном суставе отсутствуют. Тем не менее исследователи утверждают, что скорость развития ГО при использовании лучевой терапии в предоперационном периоде значительно меньше. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании J. Liu и соавт. [61] показано, что наиболее эффективная профилактическая доза ионизирующего излучения составляет 700 сГр. В настоящее время доказана клиническая эффективность применения лучевой терапии в профилактике развития очагов ГО у пациентов, которым выполнены оперативные вмешательства на позвоночнике, коленных, тазобедренных, височно-нижнечелюстных суставах, а также у пациентов с нейрогенной ГО после перенесенных травм спинного мозга [62–65].

*Потенциальные терапевтические цели.* В настоящее время наиболее перспективным способом лечения ГО является воздействие на SMAD-КМБ-сигнальные пути, изученные на животных моделях формирования очагов эктопической костной ткани [66]. Воздействие на указанный сигнальный внутриклеточный путь возможно с помощью агонистов рецепторов ретиноевой кислоты, антагонистов КМБ и веществ, влияющих на фосфорилирование SMAD. Также изучаются эффекты влияния акцепторов свободных радикалов и ингибиторов ангиогенеза [67, 68] (табл.).

Рецепторы ретиноевой кислоты (RAR), представленные в виде трех изоформ (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  и RAR $\gamma$ ), выступают в роли ингибиторов хондрогенеза. Стиму-

#### Основные фармакологические агенты, применяемые в терапии ГО

Фармакологический агент	Механизм действия
Кромоллин-натрий	За счет стабилизации мембран тормозит дегрануляцию тучных клеток, препятствуя освобождению из них гистамина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции аллергии и других медиаторных веществ
Ретиноевая кислота	Действуя на RAR снижает активность КМБ-ассоциированных внутриклеточных сигнальных путей, тем самым, подавляя процесс хондрогенеза
Дорсоморфин	Связывает и препятствует фосфорилированию рецептора активин-подобной киназы 2 типа (ALK2)
LDN-193189	Связывает и препятствует фосфорилированию рецептора активин-подобной киназы 2 типа (ALK2)
PX-478	Снижает активность HIF-1 $\alpha$
RP-6758	Небелковый антагонист вещества P, тормозит дегрануляцию тучных клеток
CD15350	Действуя на RAR $\gamma$ снижает активность КМБ-ассоциированных внутриклеточных сигнальных путей, тем самым, подавляя процесс хондрогенеза
NRX204647	Действуя на RAR $\gamma$ снижает активность КМБ-ассоциированных внутриклеточных сигнальных путей, тем самым, подавляя процесс хондрогенеза

ляция RAR может быть вызвана его агонистами: активной неселективной формой витамина А и селективным агонистом RAR $\gamma$ , полученного из мезенхимальной клеточной культуры *in vitro*. При этом, блокирование рецепторов RAR $\alpha$  и RAR $\beta$  не приводит к ингибированию хондроге­неза. Эффективность применения агонистов RAR изучена в экспериментальной модели ПОФ у мышей [69]. Исследователями отмечено, что использование селективного агониста RAR $\gamma$  обеспечивает полное ингибирование процесса образования очагов ГО у исследуемой группы животных. Авторами также отмечено, что введение селективного агониста RAR $\gamma$  способствует снижению интенсивности передачи сигналов КМБ за счет фосфорилирования SMAD1/5/8 и, возможно, их прямого разрушения в протеосомах. В результате указанных молекулярных взаимодействий происходит нарушение процесса дифференцировки МСК по пути остеогенеза.

Другим возможным способом лечения ГО, направленного на снижение активности SMAD-КМБ-сигнального пути за счет снижения уровня фосфора, содержащегося в клетке в виде АДФ и АТФ. Фосфорилирование SMAD1/5/8 приводит к дифференцировке МСК в хондроциты. В исследовании J. Peterson и соавт. [25] отмечено, что местное применение апиразы, гидролизующей АДФ и АТФ, в экспериментальной модели ГО, позволяет снизить интенсивность образования эктопической костной ткани при отсутствии явлений остеопении. G. Pavlou и соавт. [57] в эксперименте на животных моделях ГО, изучили эффективность ингибитора КМБ1 – LDN-193189, который существенно уменьшал интенсивность дифференцировки МСК по остеогенному пути.

Noggin – это универсальный антагонист КМБ, позволяющий эффективно предупреждать развитие ГО. Так, в эксперименте D. Hannallah и соавт. [70] доказана эффективность noggin, который доставлялся внутрь клетки с помощью вирусного вектора и подавлял экспрессию КМБ4 и, как следствие, снижал интенсивность формирования очагов эктопической костной ткани. Однако ингибиторы КМБ обладают широким спектром нежелательных явлений, что не позволяет внедрить их в широкую клиническую практику.

Использование акцепторов свободных радикалов также является весьма перспективным методом лечения ГО. Свободные радикалы представляют собой высокоактивные нестабильные атомы, молекулы или ионы, способствующие окислительному повреждению клеток и развитию очагов ГО. L. Vanden Bossche и соавт. [71] в своем исследовании показали, что комбинированное применение аллопуринола

и N-ацетилцистеина позволяет эффективно препятствовать развитию ГО, наряду с системным применением глюкокортикостероидных гормонов (метилпреднизолон).

Известно, что гипоксический фактор играет ключевые роли в патогенезе различных форм ГО. В случае нормоксии, белки пролилгидроксилазного домена расщепляют субъединицы HIF-1 $\alpha$ . Фармакологическое ингибирование HIF-1 $\alpha$  в клетках пациентов с ПОФ значительно снижает активность КМБ-ассоциированных сигнальных путей. Аналогичный эффект от ингибирования HIF-1 $\alpha$  получен в экспериментальной модели ГО у мышей [72]. Фармакологическое ингибирование HIF-1 $\alpha$  с помощью PX-478 или рапамицина снижает интенсивность образования очагов ГО [73]. Антигипоксический эффект гидроксиэтилкрахмала также способствует снижению интенсивности процесса образования эктопической костной ткани в экспериментальной модели ГО у мышей.

**Заключение.** Таким образом, ГО представляет собой сложный процесс взаимодействия целого ряда биологически активных веществ и внутриклеточных сигнальных молекул. Особая роль в развитии эктопической костной ткани отводится КМБ-ассоциированным и HH-сигнальным системам, способствующим дифференцировке МСК по пути остеогенеза. Селективное воздействие на работу указанных сигнальных систем представляет собой перспективное направление молекулярной таргетной терапии пациентов с различными формами ГО. Тем не менее необходимы дополнительные лабораторные и клинические исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов формирования очагов ГО. Несомненно, понимание указанных механизмов позволит разработать новые способы терапевтического воздействия на ГО и уже в ближайшем будущем внедрить полученные результаты в широкую клиническую практику.

## Литература

### (п.п. 1-3; 5-68 см. References)

4. Бывальцев В.А., Пестряков Ю.Я., Шепелев В.В., Степанов И.А. Влияние гетеротопической оссификации на клинические и рентгенологические исходы после тотальной артропластики поясничных межпозвонковых дисков протезом «М6-Л»: мультицентровое исследование. *Хирургия позвоночника*. 2017; 14(4): 69-75.

## References

1. Xu R., Hu J., Zhou X., Yang Y. Heterotopic ossification: Mechanistic insights and clinical challenges. *Bone*. 2018; 109: 134-42.
2. Ohlmeier M., Suero E.M., Aach M., Meindl R., Schildhauer T.A., Citak M. Muscle localization of heterotopic ossification following

- spinal cord injury. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*. 2017; 17(10): 1519-22.
3. Lewis P.C., Camou E., Wofford K. The Impact of Cigarette Smoking on the Formation of Heterotopic Ossification Among Service Members With a Traumatic Amputation. *Military medicine*. 2017; 182(5): e1742-e8.
  4. Byvaltsev V.A., Pestrjakov Yu.Ya., Shepelev V.V., Stepanov I.A. The influence of heterotopic ossification on clinical and radiological outcomes after total lumbar disc replacement with M6-L prosthesis: a multicenter study. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2017; 14(4): 69-75. (in Russian)
  5. Lewis P.C., Camou E., Wofford K. The Impact of Cigarette Smoking on the Formation of Heterotopic Ossification Among Service Members With a Traumatic Amputation. *Military medicine*. 2017; 182(5): e1742-e8.
  6. Pavey G.J., Qureshi A.T., Tomasino A.M., Honnold C.L., Bishop D.K., Agarwal S., et al. Targeted stimulation of retinoic acid receptor-gamma mitigates the formation of heterotopic ossification in an established blast-related traumatic injury model. *Bone*. 2016; 90: 159-67.
  7. Pavlou G., Salhab M., Murugesan L., Jallad S., Petsatodis G., West R., et al. Risk Factors for Heterotopic Ossification in Primary Total Hip Arthroplasty. *HIP International*. 2012; 22(1): 50-5.
  8. Legosz P., Pulik L., Stepinski P., Janowicz J., Wirkowska A., Kotela A., et al. The Use of Type I Collagen Cross-Linked C-Telopeptide (CTX-1) as a Biomarker Associated with the Formation of Periprosthetic Ossifications Following Total Hip Joint Arthroplasty. *Ann Clin Lab Sci*. 2018; 48(2): 183-90.
  9. Łęgosz P., Sarzyńska S., Pulik Ł., Stepiński P., Niewczas P., Kotela A., et al. Heterotopic ossification and clinical results after total hip arthroplasty using the anterior minimally invasive and anterolateral approaches. *Archives of Medical Science*. 2018; Ahead of print.
  10. Cafasso D.E., Bowen D.K., Kinkennon S.A., Stanbro M.D., Kellicut DC. Heterotopic ossifications in chronic venous insufficiency: a new consideration for clinical, aetiology, anatomy and pathophysiology staging. *Phlebology*. 2013; 28(7): 361-5.
  11. Hoyt B.W., Pavey G.J., Potter B.K., Forsberg J.A. Heterotopic ossification and lessons learned from fifteen years at war: A review of therapy, novel research, and future directions for military and civilian orthopaedic trauma. *Bone*. 2018; 109: 3-11.
  12. Wang C., Meng H., Wang X., Zhao C., Peng J., Wang Y. Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Osteoblasts and Adipocytes and its Role in Treatment of Osteoporosis. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 226-33.
  13. Lees-Shepard J.B., Goldhamer D.J. Stem cells and heterotopic ossification: Lessons from animal models. *Bone*. 2018; 109: 178-86.
  14. Downey J., Lauzier D., Kloen P., Klarskov K., Richter M., Hamdy R., et al. Prospective heterotopic ossification progenitors in adult human skeletal muscle. *Bone*. 2015; 71: 164-70.
  15. Kan C., Chen L., Hu Y., Ding N., Li Y., McGuire T.L., et al. Gli1-labeled adult mesenchymal stem/progenitor cells and hedgehog signaling contribute to endochondral heterotopic ossification. *Bone*. 2018; 109: 71-9.
  16. Takashima Y., Era T., Nakao K., Kondo S., Kasuga M., Smith A.G., et al. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell*. 2007; 129(7): 1377-88.
  17. Olmsted-Davis E.A., Salisbury E.A., Hoang D., Davis E.L., Lazard Z., Sonnet C., et al. Progenitors in Peripheral Nerves Launch Heterotopic Ossification. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6(4): 1109-19.
  18. Ahmed A.S., Sheng M.H., Wasnik S., Baylink D.J., Lau K.W. Effect of aging on stem cells. *World J Exp Med*. 2017; 7(1): 1-10.
  19. Peterson J.R., Eboda O.N., Brownley R.C., Cilwa K.E., Pratt L.E., De La Rosa S., et al. Effects of aging on osteogenic response and heterotopic ossification following burn injury in mice. *Stem cells and development*. 2015; 24(2): 205-13.
  20. Tencerova M., Figeac F., Ditzel N., Taipaleenmäki H., Nielsen T.K., Kassem M. High-Fat Diet-Induced Obesity Promotes Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue and Impairs Skeletal Stem Cell Functions in Mice. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(6). doi:10.1002/jbmr.3408.
  21. Kim H., Han J.W., Lee J.Y., Choi Y.J., Sohn Y.D., Song M., et al. Diabetic Mesenchymal Stem Cells Are Ineffective for Improving Limb Ischemia Due to Their Impaired Angiogenic Capability. *Cell transplantation*. 2015; 24(8): 1571-84.
  22. Ulum B., Teker H.T., Sarikaya A., Balta G., Kuskonmaz B., Uckan-Cetinkaya D., et al. Bone marrow mesenchymal stem cell donors with a high body mass index display elevated endoplasmic reticulum stress and are functionally impaired. *Journal of cellular physiology*. 2018. DOI: 10.1002/jcp.26804
  23. Xu J.C., Wu G.H., Zhou L.L., Yang X.J., Liu J.T. Leptin improves osteoblast differentiation of human bone marrow stroma stem cells. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016; 20(16): 3507-13.
  24. Jiang H., Chen Y., Chen G., Tian X., Tang J., Luo L., et al. Leptin accelerates the pathogenesis of heterotopic ossification in rat tendon tissues via mTORC1 signaling. *Journal of cellular physiology*. 2018; 233(2): 1017-28.
  25. Peterson J.R., De La Rosa S., Eboda O., Cilwa K.E., Agarwal S., Buchman S.R., et al. Treatment of heterotopic ossification through remote ATP hydrolysis. *Science translational medicine*. 2014; 6(255): 255ra132.
  26. Genet F., Kulina I., Vaquette C., Torossian F., Millard S., Pettit A.R., et al. Neurological heterotopic ossification following spinal cord injury is triggered by macrophage-mediated inflammation in muscle. *J Pathol*. 2015; 236(2): 229-40.
  27. Dey D., Wheatley B.M., Cholok D., Agarwal S., Yu P.B., Levi B., et al. The traumatic bone: trauma-induced heterotopic ossification. *Transl Res*. 2017; 186: 95-111.
  28. Convente M.R., Chakkalakal S.A., Yang E., Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1(R206H) Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(2): 269-82.
  29. Bouvard B., Masson C., Legrand E., Audran M. Fibrodysplasia ossificans progressiva. A case report and focus on the BMP signaling pathway. *Morphologie*. 2016; 100(331): 250-5.
  30. Wang Y.K., Sun W.F., Liu X.G., Deng J., Yan B.E., Jiang W.Y, et al. [Comparative study of serum levels of BMP-2 and heterotopic ossification in traumatic brain injury and fractures patients]. *Zhongguo Gu Shang*. 2011; 24(5): 399-403.
  31. Reichel L.M., Salisbury E., Moustoukas M.J., Davis A.R., Olmsted-Davis E. Molecular mechanisms of heterotopic ossification. *J Hand Surg Am*. 2014; 39(3): 563-6.
  32. Toom A., Arend A., Gunnarsson D., Ulfsparré R., Suutere S., Haviko T., et al. Bone formation zones in heterotopic ossifications: histologic findings and increased expression of bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factors beta2 and beta3. *Calcif Tissue Int*. 2007; 80(4): 259-67.

33. Suutre S., Toom A., Arend A., Selstam G. Bone tissue content of TGF-beta2 changes with time in human heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Growth Factors*. 2009; 27(2): 114-20.
34. Shore E.M., Xu M., Feldman G.J., Fenstermacher D.A., Cho T.J., Choi I.H., et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006; 38(5): 525-7.
35. Pacifici M. Acquired and congenital forms of heterotopic ossification: new pathogenic insights and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 40: 51-8.
36. Rosenberg N., Bull A.M.J. Simulating localised cellular inflammation and substrate properties in a strain energy density based bone remodelling algorithm for use in modelling trauma. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2018; 21(3): 208-18.
37. Regard J.B., Malhotra D., Gvozdenovic-Jeremic J., Josey M., Chen M., Weinstein L.S., et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification. *Nat Med*. 2013; 19(11): 1505-12.
38. Alman B.A. The role of hedgehog signalling in skeletal health and disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(9): 552-60.
39. Kazmers N.H., McKenzie J.A., Shen T.S., Long F., Silva M.J. Hedgehog signaling mediates woven bone formation and vascularization during stress fracture healing. *Bone*. 2015; 81: 524-32.
40. Cairns D.M., Pignolo R.J., Uchimura T., Brennan T.A., Lindborg C.M., Xu M., et al. Somitic disruption of GNAS in chick embryos mimics progressive osseous heteroplasia. *J Clin Invest*. 2013; 123(8): 3624-33.
41. Winkler S., Niedermair T., Fuchtmeier B., Grifka J., Grassel S., Anders S., et al. The impact of hypoxia on mesenchymal progenitor cells of human skeletal tissue in the pathogenesis of heterotopic ossification. *Int Orthop*. 2015; 39(12): 2495-501.
42. Wang H., Lindborg C., Lounev V., Kim J.H., McCarrick-Walmsley R., Xu M., et al. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016; 31(9): 1652-65.
43. Agarwal S., Loder S.J., Brownley C., Eboda O., Peterson J.R., Hayano S., et al. BMP signaling mediated by constitutively active Activin type 1 receptor (ACVR1) results in ectopic bone formation localized to distal extremity joints. *Dev Biol*. 2015; 400(2): 202-9.
44. Winkler S., Craiovan B., Wagner F., Weber M., Grifka J., Renkawitz T. Pathogenesis and prevention strategies of heterotopic ossification in total hip arthroplasty: a narrative literature review and results of a survey in Germany. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015; 135(4): 481-9.
45. Beckmann J.T., Wylie J.D., Kapron A.L., Hanson J.A., Maak T.G., Aoki S.K. The Effect of NSAID Prophylaxis and Operative Variables on Heterotopic Ossification After Hip Arthroscopy. *The American journal of sports medicine*. 2014; 42(6): 1359-64.
46. Beckmann J.T., Wylie J.D., Potter M.Q., Maak T.G., Greene T.H., Aoki S.K. Effect of Naproxen Prophylaxis on Heterotopic Ossification Following Hip Arthroscopy: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015; 97(24): 2032-7.
47. Nunley R.M., Zhu J., Clohisey J.C., Barrack R.L. Aspirin decreases heterotopic ossification after hip resurfacing. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011; 469(6): 1614-20.
48. Vavken P., Castellani L., Sculco T.P. Prophylaxis of heterotopic ossification of the hip: systematic review and meta-analysis. *Clinical orthopaedics and related research*. 2009; 467(12): 3283-9.
49. Winkler S., Wagner F., Weber M., Matussek J., Craiovan B., Heers G., et al. Current therapeutic strategies of heterotopic ossification--a survey amongst orthopaedic and trauma departments in Germany. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015; 16: 313.
50. Aubut J.A., Mehta S., Cullen N., Teasell R.W., Group E., Scire Research T. A comparison of heterotopic ossification treatment within the traumatic brain and spinal cord injured population: An evidence based systematic review. *NeuroRehabilitation*. 2011; 28(2): 151-60.
51. Pakos E.E., Stafilas K.S., Tsekeris P.G., Politis A.N., Mitsionis G., Xenakis T.A. Combined radiotherapy and indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Strahlenther Onkol*. 2009; 185(8): 500-5.
52. Pavlou G., Kyrkos M., Tsiologiannis E., Korres N., Tsiridis E. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip surgery: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012; 13(5): 619-22.
53. Rivera J.C., Hsu J.R., Noel S.P., Wenke J.C., Rathbone C.R. Locally Delivered Nonsteroidal Antiinflammatory Drug: A Potential Option for Heterotopic Ossification Prevention. *Clinical and translational science*. 2015; 8(5): 591-3.
54. Neal B.C., Rodgers A., Clark T., Gray H., Reid I.R., Dunn L., et al. A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2000; 71(2): 122-8.
55. Jensen A.W., Viozzi C.F., Foote R.L. Long-term results of radiation prophylaxis for heterotopic ossification in the temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010; 68(5): 1100-5.
56. Liu J.Z., Frisch N.B., Barden R.M., Rosenberg A.G., Silverton C.D., Galante J.O. Heterotopic Ossification Prophylaxis After Total Hip Arthroplasty: Randomized Trial of 400 vs 700 cGy. *The Journal of arthroplasty*. 2017; 32(4): 1328-34.
57. Milakovic M., Popovic M., Raman S., Tsao M., Lam H., Chow E. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015; 116(1): 4-9.
58. Boffeli T.J., Pfannenstien R.R., Thompson J.C. Radiation therapy for recurrent heterotopic ossification prophylaxis after partial metatarsal amputation. *The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2015; 54(3): 345-9.
59. Cipriano C., Pill S.G., Rosenstock J., Keenan M.A. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification. *Orthopedics*. 2009; 32(9).
60. Davis J.A., Roper B., Munz J.W., Achor T.S., Galpin M., Choo A.M., et al. Does Postoperative Radiation Decrease Heterotopic Ossification After the Kocher-Langenbeck Approach for Acetabular Fracture? *Clinical orthopaedics and related research*. 2016; 474(6): 1430-5.
61. Jensen A.W., Viozzi C.F., Foote R.L. Long-term results of radiation prophylaxis for heterotopic ossification in the temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2010; 68(5): 1100-5.
62. Museler A.C., Grasmucke D., Jansen O., Aach M., Meindl R., Schildhauer T.A., et al. In-hospital outcomes following single-dose radi-



- ation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury-an analysis of 444 cases. *Spinal cord*. 2017; 55(3): 244-6.
63. Gallieni M., Martini A., Fusaro M. Warfarin and heterotopic ossification: good, bad or ugly? *Spinal cord*. 2011; 49 (3): 483; author reply 4.
64. Shimono K., Tung W.E., Macolino C., Chi A.H., Didizian J.H., Mundy C., et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. *Nature medicine*. 2011; 17(4): 454-60.
65. Hannallah D., Peng H., Young B., Usas A., Gearhart B., Huard J. Retroviral delivery of Noggin inhibits the formation of heterotopic ossification induced by BMP-4, demineralized bone matrix, and trauma in an animal model. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2004; 86-a(1): 80-91.
66. Vanden Bossche L.C., Van Maele G., Wojtowicz I., Bru I., Decorte T., De Muynck M., et al. Free radical scavengers versus methylprednisolone in the prevention of experimentally induced heterotopic ossification. *J Orthop Res*. 2009; 27(6): 748-51.
67. Zimmermann S.M., Schwitter L.W., Scheyerer M.J., Jentsch T., Simmen H.P., Werner C.M. Prevention of heterotopic ossification: an experimental study using a plasma expander in a murine model. *BMC Surg*. 2016; 16(1): 29.
68. Agarwal S., Loder S., Brownley C., Cholok D., Mangiavini L., Li J., et al. Inhibition of Hif1alpha prevents both trauma-induced and genetic heterotopic ossification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(3): E338-47.

**Сведения об авторах:**

**Степанов Иван Андреевич**, ассистент каф. общей хирургии и анестезиологии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: stepanovivanneuro@mail.ru;

**Белобородов Владимир Анатольевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии и анестезиологии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: BVA555@yandex.ru;

**Шамеева Мария Анатольевна**, студентка 6-го курса лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: marishameeva@mail.ru.