

**ГЕТЕРОТОПИЧЕСКАЯ ОССИФИКАЦИЯ ПОСЛЕ ТРАВМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПОНИМАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА***И.Ф. Гареев\**, *О.А. Бейлерли*, *А.К. Вахитов*

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

*В работе представлены имеющиеся на сегодняшний день сведения о патогенезе, клеточных взаимодействиях, роли воспаления, гуморальных и генетических факторов в формировании гетеротопических оссификатов вследствие травм головного или спинного мозга.***Ключевые слова:** гетеротопия, оссификация, травма спинного мозга, черепно-мозговая травма, гены**Конфликт интересов:** не заявлен**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки**КАК ЦИТИРОВАТЬ:** 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;3-4:119-124. <https://doi.org/10.17116/vto201803-041119>**HETEROTOPIC OSSIFICATION AFTER CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURIES: UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS***I.F. Gareev\**, *O.A. Beylerli*, *A.K. Vakhitov*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

*Available data on the pathogenesis, cellular interactions, role of inflammation, humoral and genetic factors in the formation of heterotopic ossifications resulting from injuries of the brain or spinal cord are presented.***Key words:** heterotopia, ossification, spinal cord trauma, craniocerebral injury, genes**Conflict of interest:** the authors state no conflict of interest**Funding:** the study was performed with no external funding**TO CITE THIS ARTICLE:** Gareev IF, Beylerli OA, Vakhitov AK. Heterotopic ossification after central nervous system injuries: understanding of pathogenesis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2018;3-4:119-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/vto201803-041119>

**Введение.** Гетеротопическая оссификация (ГО) определяется как формирование зрелой пластинчатой кости в мягких тканях, обычно между мышцей и суставной капсулой. Гистологически и рентгенологически гетеротопическая кость напоминает нормальную зрелую кость, но ее можно легко отличить от простых кальцификаций по характеру ее остеобластической дифференцировки [1]. Нейрогенная ГО (НГО) вследствие травм нервной системы может быть связана с травматическим повреждением как головного, так и спинного мозга. В частности, после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) появление очагов формирования эктопической кости регистрируют в 10–23% случаев, после повреждения спинного мозга — в 40–50%. Это патологическое состояние у мужчин наблюдается в 2,5 раза чаще, чем у женщин [2, 3]. НГО, как правило, развивается у пациентов в возрасте от 20 до 30 лет, что обусловлено более высокой встречаемостью ЧМТ и травм спинного мозга именно в этой возрастной группе [4].

Наиболее частыми клиническими проявлениями НГО являются уменьшение объема движений в суставах, вплоть до развития анкилоза, периартикулярный отек, вызванный интерстициальным отеком окружающих мягких тканей, и болевой синдром

в пораженной области. Также может возникать периартикулярная эритема, сопровождающаяся местной гипертермией, которая клинически напоминает септический артрит или тромбоз флебит. Выраженность спастичности может нарастать вторично по отношению к развитию НГО. К осложнениям НГО относятся сдавление сосудистых структур и близлежащих нервных стволов, развитие пролежней и тромбоза глубоких вен [5].

Формирование ГО обусловлено сложным взаимодействием локальных и системных факторов, которые приводят к повышенной активности остеобластов и преимущественной дифференциации плюрипотентных мезенхимальных клеток в остеобласты, образующие эктопическую кость. Установлено, что сигнал для начала этого процесса может быть травматическим, генетическим или нейрогенным. Для формирования эктопической кости, по теории J. Chalmers и соавт. [6], необходимо наличие трех факторов: остеогенных предшественников, индуцирующего агента и подходящей среды.

Несколько групп исследователей [7–9] выявили четкую связь между гуморальными факторами, выделяемыми поврежденной центральной нервной системой (ЦНС), и такими процессами, как оксидативный стресс, образование свободных радикалов

и т.д., которые приводят к формированию гетеротопических оссификатов.

А. Ekelund и соавт. [1] установили связь между высоким уровнем в крови человеческого лейкоцитарного антигена (HLA B27) и развитием НГО вследствие травм спинного мозга. Между тем в настоящее время нет единого мнения относительно того, существует ли явная генетическая предрасположенность к развитию спорадической посттравматической НГО [1, 5].

#### ПАТОГЕНЕЗ НГО

Точный патогенез НГО до сих пор до конца не ясен. Первоначально ГО гистологически определяется в виде локальных микрососудистых изменений, сосудистого застоя с ограниченным отеком. Вслед за этим возникают пролиферация фибробластов и остеобласты, образование остеоидов и, наконец, эктопическое отложение кости [10]. Процесс оссификации в мягких тканях начинается с минеральной фазы с образованием аморфного фосфата кальция, который постепенно замещается кристаллами гидроксиапатита. Центростремительный паттерн созревания эктопической кости, наблюдаемый в последующие недели, лежит в основе феномена разделения на зоны, описанного L. Askerman [11]. В промежуточной зоне участки незрелой кости выстланы остеобластами, в то время как в зоне внешней границы имеется зрелая кость, формирующая хорошо разграниченный наружный трабекулярный край. Промежуточная зона окружает центральную зону, которая состоит из недифференцированных фибробластов с участками кровоизлияний и некрозом мышечной ткани. По мере созревания оссификата периферический край промежуточной зоны становится видимым при рентгенологическом исследовании вследствие прогрессирующей минерализации [12]. Весь процесс формирования гетеротопической кости обычно завершается в течение 6–18 мес. Зрелый нейрогенный гетеротопический оссификат напоминает нормальную кость как гистологически, так и рентгенологически и является губчатой костью с гаверсовыми каналами, надкостницей, кровеносными сосудами и костным мозгом с небольшими участками кровоизлияния [13].

В работах [14, 15] были представлены убедительные доказательства гипотезы о гуморальном механизме ускоренной регенерации переломов костей нижних конечностей после ЧМТ и травм спинного мозга. О. Gautschi и соавт. [16] предположили остеиндуктивный эффект цереброспинальной жидкости у пациентов с тяжелой ЧМТ, что было подтверждено рядом исследований [17, 18], в которых изучали скорость пролиферации остеобластической линии клеток человека (hFOB) или первичных остеобластов. Известно, что стимуляция образования эктопической костной ткани является результатом дисбаланса локальных и/или системных факторов в мягких тканях после травматического повреждения. Другими словами, это не только воздействие провоспалительных и остеиндуктивных биохимических факторов, которые приводят к возникновению

НГО, но и нарушение баланса проостеоиндуктивных и антиостеоиндуктивных медиаторов, расположенных в мягких тканях. Кроме того, существующая теория формирования НГО также поддерживает взаимодействие «сигнальных молекул», выделяемых из поврежденной нервной ткани (например, спинного мозга) не только локальными, но и циркулирующими клетками-предшественниками после травмы. Как следствие, иницируется дифференцировка этих клеток в остеобласты, что в результате приводит к образованию эктопической кости [15]. Это подтверждается тем фактом, что мезенхимальные стволовые клетки, полученные экспериментальным путем из миоцитов, являются по своей природе пластичными. Это позволяет им дифференцироваться в нескольких направлениях (остео-, хондро-, фибробласты, адипоциты, клетки гладкой мускулатуры). Однако очень мало известно о связи дифференциации мезенхимальных клеток-предшественников и сигнальных путей, а также об остеиндуктивных биохимических факторах. Изучение гуморальных факторов (например, щелочной фосфатазы, креатинкиназы, простагландинов) было предметом многочисленных исследований, в ходе которых, однако, не получили убедительных доказательств наличия прямой связи этими факторами и нейрогенным образованием ГО [18, 19]. В настоящей работе дан краткий обзор исследований, посвященных патогенезу ГО после травм ЦНС.

#### ОСТЕОПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ

Имеются доказательства наличия остеопрогениторных клеток, являющихся потенциально остеогенными, в соединительной ткани взрослого человека (например, в мышцах и фасциях) [20, 21]. Было показано, что образование минерализованных узлов, которые служат основой для формирования гетеротопических оссификатов, связано с виментинположительными веретеновидными клетками. Внутриклеточное увеличение экспрессии виментина определяется мезенхимальным фенотипом фибробластов и стволовых клеток скелетной мышечной ткани [22]. Веретеновидные клетки, присутствующие в скелетной мускулатуре, соотносились с мезенхимальными стволовыми клетками, стромальными клетками костного мозга и перицитами вследствие их сходных морфологических, иммуногистохимических и мРНК-профилей, а также способности к многолинейной дифференцировке. Участие интерстиция скелетных мышц в ГО подозревалось в течение десятилетий. Ведущая роль мезенхимальных клеток в образовании ГО после травм ЦНС подтверждена результатами гистологического анализа оссифицирующих отложений [22–24].

#### ОСТЕОИНДУКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ

Локальные микрососудистые изменения и длительно нарастающий отек как начальная фаза гетеротопического формирования кости могут проявляться в вовлеченных тканях как результат активации симпатической нервной системы. А. Da Paz

и соавт. [24] предположили, что повреждение нейронных путей вследствие ЧМТ или травмы спинного мозга приводит к хаотической регуляции роста костей. В частности, было высказано предположение, что дисфункция проприоцепции из-за повреждения ЦНС заставляет связки реагировать на прямые стимулы независимым, изолированным и случайным образом, что может стать причиной хаотической дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в гетеротопическую кость. В противоположность этому активное или пассивное осуществление движения в суставе в пределах безболезненного диапазона благоприятно влияет на физическое состояние, уменьшая потребность в дополнительном лечении НГО [25].

Также была установлена роль гипоталамо-гипофизарной системы, дающей сигнал на выработку факторов роста [26]. Было высказано предположение, что гипофиз секретирует системные факторы роста, которые могут способствовать гетеротопическому формированию кости. При этом предполагается, что активность этих системных факторов роста может быть заблокирована связыванием с белками плазмы [27].

По данным клинических исследований [17, 28], у пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с контрольной группой в сыворотке крови повышается уровень С-реактивного белка, являющегося свидетелем острой фазы воспалительного ответа. Воспаление при повреждении костной ткани индуцирует выработку цитокинов, которые в свою очередь стимулируют ангиогенез и индуцируют остеопрогениторные клетки к высвобождению костных морфогенетических белков (ВМР), способствующих остеогенной дифференцировке [29]. Например, интерлейкин-6 (IL-6) может обуславливать дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты, способствует снижению апоптоза остеобластов и стимуляции ангиогенеза во время восстановления костной ткани после травм [30]. Кроме того, активация иммунной системы обеспечивает основу для возникновения ГО [31]. Повреждение ЦНС часто связано с активацией ряда иммунологических механизмов, при этом запускается выброс различных воспалительных цитокинов в сыворотку и цереброспинальную жидкость [32]. Так, у пациентов с ЧМТ в кровотоке регистрируют повышение уровня воспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок, IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [29, 33].

Установлено, что лептин способствует локальной активации клеток-предшественников костной ткани и остеобластов, но также может снижать активность последних путем связывания с нейронами гипоталамуса. Результаты недавно проведенных исследований [34, 35] показали, что после ЧМТ значительно повышается содержание лептина в сыворотке и спинномозговой жидкости. L. Wang и соавт. [36] для выяснения роли лептина в формировании костной ткани провели исследование с участием 64 самцов крыс, выделив три группы жи-

вотных: с повреждением головного мозга, с переломами бедренной кости, с переломами бедренной кости в сочетании с повреждением головного мозга. Оказалось, что сывороточные уровни лептина были значительно выше у животных с сочетанной ЧМТ по сравнению с крысами двух других групп в первые 4 и 8 нед после операции [36]. Было обнаружено, что OB-Rb, или длинная форма рецептора лептина, присутствует в остеобластах, хондроцитах и мезенхимальных стволовых клетках, свидетельствуя о возможной важности лептина для роста и развития костной ткани [37]. Влияние лептина на гипоталамус выражается в активации симпатической нервной системы и увеличении количества активных  $\beta_2$ -адренорецепторов на поверхности остеобластов, что приводит к ингибированию оссификации [38]. Когда лептин действует периферически, он не только способствует минерализации кости и пролиферации остеобластов, но и ингибирует апоптоз последних [36]. В нормальных условиях эти эффекты находятся в сбалансированном состоянии. Однако прямое и вторичное повреждение ЦНС может привести к повреждению или дисфункции гипоталамуса. В этом случае ослабляется эффект ингибирования оссификации, вызванный воздействием лептина на гипоталамус, что ускоряет регенерацию костной ткани, увеличивает образование костной мозоли и повышает риск НГО [36]. J. Gordeladze и соавт. [33] обнаружили низкие уровни лептина в сыворотке крови у пациентов с НГО, но не получили данных о наличии связи между установленными уровнями лептина и НГО [33].

Кроме того, результаты исследований [17, 34] выявили значительное увеличение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в кровотоке у пациентов с сочетанной ЧМТ уже в течение 6 ч после травмы. ПТГ как регулятор гомеостаза кальция и фосфора играет важную роль в полноценном формировании костной ткани, наблюдаемом у пациентов с сочетанной ЧМТ [34]. В то же время в других исследованиях [13, 22] не обнаружили существенных различий в уровне ПТГ сыворотки крови на различных сроках после травм ЦНС.

Еще одним белком, связанным с НГО, является остеокальцин — маркер ремоделирования кости. Cbfa1, член семейства транскрипционных факторов runt/Cbfa, был впервые идентифицирован как активатор экспрессии остеокальцина с действующим механизмом в остеобластах, являющийся остеобластным специфического генома. Cbfa1 регулирует активность всех основных генов, экспрессируемых остеобластами. В экспериментах Cbfa1 был определен как ключевой регулятор дифференцировки остеобластов *in vivo*. Анализ Cbfa1-дефицитных мышечей показал, что дифференцировка остеобластов останавливается в отсутствие Cbfa1, причем ни один параллельный сигнальный путь не может преодолеть этот блок. Наконец, выявили, что Cbfa1 играет роль в развитии и дифференциации остеобластов, регулируя скорость осаждения костной матрицы дифференциро-

ванными остеобластами. Таким образом, *Cbfa1* важен не только для дифференцировки остеобластов, но и для их функционирования [39, 40]. O. Trentz и соавт. [41] установили, что содержание остеокальцина значительно ниже у пациентов с сочетанной и изолированной ЧМТ по сравнению с группой пациентов с изолированными переломами нижних конечностей, что указывает на возможную прогностическую роль уровня остеокальцина в формировании эктопической кости. Также в сыворотке пациентов с ЧМТ наблюдалась повышенная экспрессия маркерных генов остеобластной дифференцировки *RUNX-2*, *SP-7* и *CATK*. В свою очередь *RUNX-2* и *SP-7* являются факторами остеобластной дифференцировки, а *CATK* — остеобластной активности [17]. T. Tanigushi и соавт. [39] и X. Vanse и соавт. [42] подтвердили ранее выдвинутую теорию дисбаланса между проостеоиндуктивными и антиостеоиндуктивными факторами у пациентов с сочетанной ЧМТ, изучив такие маркеры костного метаболизма, как карбоксилтерминальный пропептид коллагена 1-го типа (*P1CP*) и С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (*1СТР*). В частности, уровни *P1CP* были выше нормальных значений у пациентов с ЧМТ, что свидетельствует о повышенной остеобластной активности, тогда как содержание *1СТР* было ниже у пациентов с изолированной или сочетанной ЧМТ, что указывает на снижение остеокластической активности [39, 42]. Предполагается, что инсулиноподобный фактор роста-2 (*IFG-2*) играет роль в образовании ГО, поскольку он стимулирует синтез коллагена 1-го типа и синтез хрящевой матрицы [43].

Костные морфогенетические белки (*BMPs*), которые принадлежат к семейству трансформирующего фактора роста- $\beta$  (*TGF- $\beta$* ), в частности *BMP-9* и *BMP-2*, обладают остеоиндуктивными свойствами и могут быть задействованы в патогенезе НГО [44]. Известно, что они индуцируют не только мезенхимальные и остеопрогениторные клетки, но также синтез остеоиндуцирующих факторов, таких как *IFG* и фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), контролируя дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани [45, 46]. Однако результаты исследования O. Gautschi и соавт. [8] показали, что содержание *BMPs* в цереброспинальной жидкости у пациентов с ЧМТ не достигает таких концентраций, при которых реакция остеогенной клетки становится достаточной для формирования ГО.

Основной фактор роста фибробластов (*FGF*) — еще один член семейства *TGF- $\beta$* , средний уровень которого в сыворотке крови у пострадавших с ЧМТ, по данным исследования [47], был выше в 7 раз по сравнению со средним показателем пациентов контрольной группы с местными повреждениями. Матриксные металлопротеиназы (*MMP*), участвующие в многочисленных процессах ремоделирования, включая фазу регенерации костной ткани и ангиогенез, были изучены в исследованиях с НГО из-за потенциала использования их в качестве биомаркеров повреждения нервной ткани и для прогноза

ЧМТ и спинальной травмы [48]. В частности, у пациентов с ЧМТ в остром периоде регистрировали высокие уровни *MMP-9* и *IL-6* в крови, что являлось свидетельством важной роли *MMP-9* в воспалительном процессе и влиянии на исход травмы [49].

Сигнальный путь *Wnt* является фактором транскрипции, необходимым для развития нескольких типов тканей, включая костную. Повышенный интерес к генам *Wnt* обусловлен выявленной ролью их мутаций, обуславливающих избыточное образование костной ткани [35]. Дифференцировка остеобластов предпочтительна, когда экспрессия сигнального пути *Wnt* повышена. Следовательно, само изменение активности сигнального пути *Wnt* в первую очередь влияет на формирование костной ткани в физиологических условиях и не может вызывать образование эктопической кости в отсутствие индукторов дифференцировки остеобластов [50]. J. Regard и соавт. [51] определили, что одним из таких индукторов является сигнальный путь *Hedgehog* (*Hh*). В проведенной авторами экспериментальной работе с прогрессирующей оссифицирующей гетероплазией *in vivo* снижение экспрессии сигнального пути *Wnt* было недостаточным для ингибирования эктопического образования кости, вызванного эктопической передачей сигнального пути *Hh*. Важно отметить, что сверхэкспрессия сигнального пути *Wnt* также ингибирует дифференцировку остеобластов [52]. Поскольку оба пути (*Wnt* и *Hh*) обладают мощной регуляторной активностью, можно допустить определенное снижение уровня их экспрессии, тогда как эктопическая передача сигналов или сверхэкспрессия может вызвать отрицательные эффекты. Следовательно, фенотипы заболевания на тканевом и клеточном уровнях в первую очередь определяются активируемым сигнальным путем. Поскольку передача сигналов *Wnt* и *Hh* необходима для регулирования разнообразных физиологических процессов, предполагается, что их баланс регулируется с помощью *GNAS*, обеспечивая важную концептуальную основу для понимания молекулярных и клеточных механизмов многих заболеваний, включая НГО [51].

Кроме того, гидроксипролин (протеин, содержащийся в костной и соединительной ткани), обнаруженный в 24-часовом сборе мочи, также наблюдался у пациентов с поврежденным спинным мозгом и с образованием гетеротопических оссификатов [53], однако дальнейшее исследование его клинического значения не проводилось.

В последнее время наблюдается повышенный интерес научного сообщества к простагландинам. Изучается их роль как факторов, влияющих не только на гетеротопическое формирование костной ткани, но также и на костный гомеостаз через индуцирующие факторы (например, *BMP-2* и *PTH*) [54].

**Заключение.** НГО представляет собой сложный патологический процесс, проявляющийся необычной клиникой, которая вызывает проблемы у пациентов и сопряжена с трудностями в изучении этой патологии у врачей. Определены многочисленные

клинические факторы и биохимические маркеры, которые прогнозируют возможность развития НГО и также объясняют различные пути, вовлеченные в патофизиологию заболевания. Однако на сегодняшний день сущность НГО не ясна. Существенным фактором, ограничивающим активное изучение этого патологического процесса, является его редкая встречаемость. Таким образом, будущие исследования должны быть направлены на более детальное изучение генетического и биомолекулярного элементов НГО. Важно подчеркнуть, что лучшее понимание патогенеза развития НГО поможет не только в профилактике и лечении ГО, но также расширит наши знания о другой часто встречающейся патологии, такой как несрастающиеся переломы.

#### ЛИТЕРАТУРА [ REFERENCES ]

1. *Ekelund A., Brosjo O., Nilsson O.S.* Experimental induction of heterotopic bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991; (263): 102-12.
2. *Cipriano C.A., Pill S.G., Keenan M.A.* Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2009; 17 (11): 689-97.
3. *Simonsen L.L., Sonne-Holm S., Krashennikoff M., Engberg A.W.* Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury.* 2007; 38 (10): 1146-50. doi: 10.1016/j.injury.2007.03.019.
4. *Genêt F., Jourdan C., Lautridou C. et al.* The impact of preoperative hip heterotopic ossification extent on recurrence in patients with head and spinal cord injury: a case control study. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23129. doi: 10.1371/journal.pone.0023129.
5. *Denormandie P., de l'Escalopier N., Gatin L. et al.* Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2018; 104 (1S): S121-7. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.015.
6. *Chalmers J., Gray D.H., Rush J.* Observations on the induction of bone in soft tissues. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1975; 57 (1): 36-45.
7. *Cadosch D., Gautschi O.P., Thyer M. et al.* Humoral factors enhance fracture-healing and callus formation in patients with traumatic brain injury. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91 (2): 282-8. doi: 10.2106/JBJS.G.01613.
8. *Gautschi O.P., Cadosch D., Frey S.P. et al.* Serum-mediated osteogenic effect intraumatic brain-injured patients. *ANZ J. Surg.* 2009; 79 (6): 449-55. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04803.x.
9. *Wang J.W., Li J.P., Song Y.L. et al.* Humoral and Cellular Immunity Changed after Traumatic Brain Injury in Human Patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2017; 47(1):10-16.
10. *Mitchell E.J., Canter J., Norris P. et al.* The genetics of heterotopic ossification: insight into the bone remodeling pathway. *J. Orthop. Trauma.* 2010; 24 (9): 530-3. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181ed147b.
11. *Ackerman L.V.* Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation (so-called myositis ossificans): clinical and pathological confusion with malignant neoplasms. *J. Bone Joint Surg.* 1958; 40-A (2): 279-98.
12. *Legosz P., Drela K., Pulik L. et al.* Challenges of heterotopic ossification-Molecular background and current treatment strategies. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45 (12): 1229-35. doi: 10.1111/1440-1681.13025.
13. *Gugala Z., Olmsted-Davis E.A., Xiong Y. et al.* Trauma-induced heterotopic ossification regulates the blood-nerve barrier. *Front. Neurol.* 2018; 9: 408. doi: 10.3389/fneur.2018.00408.
14. *Bidner S.M., Rubins I.M., Desjardins J.V. et al.* Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1990; 72 (8): 1144-9.
15. *Kurer M.H., Khoker M.A., Dandona P.* Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification. *Paraplegia.* 1992; 30 (3): 165-8. doi: 10.1038/sc.1992.58.
16. *Gautschi O.P., Toffoli A.M., Joesbury K.A. et al.* Osteoinductive effect of cerebrospinal fluid from brain-injured patients. *J. Neurotrauma.* 2007; 24: 154-62. doi: 10.1089/neu.2006.0166.
17. *Vanden Bossche L., Vanderstraeten G.* Heterotopic ossification: a review. *J. Rehabil. Med.* 2005; 37 (3): 129-36. doi: 10.1080/16501970510027628.
18. *Dizdar D., Tiftik T., Kara M. et al.* Risk factors for developing heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2013; 27 (7-8): 807-11. doi: 10.3109/02699052.2013.775490.
19. *Sakellariou V.I., Grigoriou E., Mavrogenis A.F. et al.* Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2012; 12 (4): 230-40.
20. *Potter B.K., Forsberg J.A., Davis T.A. et al.* Heterotopic ossification following combat-related trauma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92 (Suppl. 2): 74-89. doi: 10.2106/JBJS.J.00776.
21. *da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B.* Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J. Cell Sci.* 2006; 119: 2204-13. doi: 10.1242/jcs.02932.
22. *Cadosch D., Toffoli A.M., Gautschi O.P. et al.* Serum after traumatic brain injury increases proliferation and supports expression of osteoblast markers in muscle cells. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92 (3): 645-53. doi: 10.2106/JBJS.I.00097.
23. *Mastrogiacomo M., Derubeis A.R., Cancedda R.* Bone and cartilage formation by skeletal muscle derived cells. *J. Cell Physiol.* 2005; 204 (2): 594-603. doi: 10.1002/jcp.20325.
24. *Da Paz A.C., Carod Artal F.J., Kalil R.K.* The function of proprioceptors in bone organization: a possible explanation for neurogenic heterotopic ossification in patients with neurological damage. *Med. Hypotheses.* 2007; 68 (1): 67-73. doi: 10.1016/j.mehy.2006.06.035.
25. *Van Kuijk A.A., Geurts A.C., van Kuppevelt H.J.* Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002; 40 (7): 313-26. doi: 10.1038/sj.sc.3101309.
26. *Mastrogiacomo M., Derubeis A.R., Cancedda R.* Bone and cartilage formation by skeletal muscle derived cells. *J. Cell Physiol.* 2005; 204: 594-603. doi: 10.1002/jcp.20325.
27. *Falsetti P., Acciai C., Palilla R., Carpinteri F.* Bedside ultrasound in early diagnosis of neurogenic heterotopic ossification in patients with acquired brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2011; 113 (1): 22-7. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2010.08.012.
28. *D'Amelio P., Fornelli G., Roato I., Isaia G.C.* Interactions between the immune system and bone. *World J. Orthop.* 2011; 2 (3): 25-30. doi: 10.5312/wjo.v2.i3.25.
29. *Crespo A.R., Da Rocha A. B., Jotz G.P., Schneider R.F.* Increased serum sFas and TNFalpha following isolated severe head injury in males. *Brain Inj.* 2007; 21 (4): 441-7. doi: 10.1080/02699050701311125.
30. *Evans K.N., Forsberg J.A., Potter B.K. et al.* Inflammatory cytokine and chemokine expression is associated with heterotopic ossification in high energy penetrating war injuries. *J. Orthop. Trauma.* 2012; 26 (11): e204-13. doi: 10.1097/BOT.0b013e31825d60a5.
31. *Convente M.R., Wang H., Pignolo R.J. et al.* The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015; 13 (2): 116-24. doi: 10.1007/s11914-015-0258-z.
32. *Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al.* Changes in Csf S100b and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2004; 22: 102e7.
33. *Gordeladze J.O., Drevon C.A., Syversen U., Reseland J.E.* Leptin stimulates human osteoblastic formation, de novo collagen synthesis, amineralization: impact on differentia-

- tion markers, apoptosis and osteoclastic signaling. *J. Cell Biochem.* 2002; 85 (4): 825-36. doi: 10.1002/jcb.10156.
34. Khan S.N., DuRaine G., Virk S.S. et al. The temporal role of leptin within fracture healing and the effect of local application of recombinant leptin on fracture healing. *J. Orthop. Trauma.* 2013; 27 (11): 656-62. doi: 10.1097/BOT.0b013e3182847968.
  35. Yan H., Zhang H.W., Fu P. et al. Leptin's effect on accelerated fracture healing after traumatic brain injury. *Neurol. Res.* 2013; 35 (5): 537-44. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000201.
  36. Wang L., Yuan J.S., Zhang H.X. et al. Effect of leptin on bone metabolism in rat model of traumatic brain injury and femoral fracture. *Chin. J. Traumatol.* 2011; 14 (1): 7-13. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2011.01.002.
  37. Hess R., Pino A.M., Rios S. et al. High affinity leptin receptors are present in human mesenchymal stem cells (MSCs) derived from control and osteoporotic donors. *J. Cell Biochem.* 2005; 94 (1): 50-7. doi: 10.1002/jcb.20330.
  38. Takeda S., Elefteriou F., Lévassseur R. et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002; 111 (3): 305-17.
  39. Tanigushi T., Matsumoto T., Shindo H. Changes of serum levels of osteocalcin, alkaline phosphatase, IGF-1 and IGF-binding protein-3 during fracture healing. *Injury Int. J. Care.* 2003; 34: 477-9.
  40. Neve A., Corrado A., Cantatore F.P. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J. Cell Physiol.* 2013; 228 (6): 1149-53. doi: 10.1002/jcp.24278.
  41. Trentz O.A., Handschin A.E., Bestmann L. et al. Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (2): 399-406.
  42. Banse X., Devogelaer J.P., Lafosse A. et al. Cross-link profile of bone collagen correlates with structural organization of trabeculae. *Bone.* 2002; 31: 70-6.
  43. Scarfi S. Use of bone morphogenetic proteins in mesenchymal stem cell stimulation of cartilage and bone repair. *World J. Stem Cells.* 2016; 8 (1): 1-12. doi: 10.4252/wjsc.v8.i1.1.
  44. Chen D., Zhao M., Mundy G.R. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004; 22 (4): 233-41. doi: 10.1080/08977190412331279890.
  45. Kang Q., Sun M.H., Cheng H. et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery. *Gene Ther.* 2004; 11 (17): 1312-20. doi: 10.1038/sj.gt.3302298.
  46. Brinker M.R., Miller M.D. Basic sciences: bone injury and repair. In: Miller M., ed. *Review of Orthopaedics*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders WB; 2000: 19-22.
  47. Oliveira C.O., Ikuta N., Regner A. Outcome biomarkers following severe traumatic brain injury. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2008; 20 (4): 411-21. doi: 10.1590/S0103-507X2008000400015.
  48. Suehiro E., Fujisawa H., Akimura T. et al. Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J. Neurotrauma.* 2004; 21 (12): 1706-11. doi: 10.1089/neu.2004.21.1706.
  49. Issack P.S., Helfet D.L., Lane J.M. Role of Wnt signaling in bone remodeling and repair. *HSS J.* 2008; 4 (1): 66-70. doi: 10.1007/s11420-007-9072-1.
  50. Day T.F., Guo X., Garrett-Beal L., Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev. Cell.* 2005; 8: 739-50.
  51. Regard J.B., Deepti M., Gvozdenovic-Jeremic J. et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification. *Nat. Med.* 2013; 19 (11): 1505-12. doi: 10.1038/nm.3314.
  52. Regard J.B., Cherman N., Palmer D. et al. Wnt/beta-catenin signaling is differentially regulated by Galpha proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011; 108 (50): 20101-6. doi: 10.1073/pnas.1114656108.
  53. Shehab D., Elgazzar A.H., Collier B.D. Heterotopic ossification. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 346-53.
  54. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (5): 294-301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004.

**Сведения об авторах:** Гареев Ильгиз Фанилевич — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО БГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>, e-mail: [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru); Бейлерли Озал Арзуман оглы — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Больницы скорой медицинской помощи г. Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>; Вахитов Аяз Кутдусович — врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии ГКБ им. Г.Г. Куватова, <https://orcid.org/0000-0002-1359-5563>.

**Для контактов:** Гареев И.Ф. — тел.: +7(347)255-76-66

**Information about the authors:** *Gareev I.F.* — postgraduate, chair of neurosurgery, and medical rehabilitation with the course of the institute for additional professional education, Bashkir State Medical University, Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>, e-mail: [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru); *Beylerli O.A.* — neurosurgeon, neurosurgical department, emergency medical care hospital, Ufa, <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>; *Vakhitov A.K.* — trauma and orthopaedic surgeon, department of traumatology and orthopaedics, G.G. Kuvatov city clinical hospital named, <https://orcid.org/0000-0002-1359-5563>.

**Contact:** *Gareev I.F.* — tel.: +7(347)255-76-66