

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc467495>

## К казуистике фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей

Р.В. Деев, Е.В. Пресняков, Е.Д. Копылов, П.С. Подлужный, И.С. Курилин, Н.И. Жемков

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая — это уникально редкое аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью, развивающееся вследствие спонтанной мутации в гене рецептора активина типа IA (ACVR1, ALK2), являющегося рецептором костного морфогенетического белка (BMP). Основное проявление болезни — развитие гетеротопического остеогенеза в «мягких тканях» (подкожно, меж- и внутримышечно).

В настоящем сообщении обобщены результаты прижизненного патологоанатомического исследования ошибочно взятых биоптатов у детей разного возраста (n=5). Показано соответствие ранее опубликованным данным о том, что развитие гетеротопического оссификата связано с нарастанием местных тканевых проявлений воспаления — инфильтрацией клетками CD45, CD68, CD163, развитием иммунных реакций — накоплением клеток CD3. Вместе с тем высказано предположение о том, что образование костной ткани может быть не только связано с развитием процесса энхондрального остеогенеза, но осуществляется и прямым путём вследствие непосредственной дифференцировки периваскулярных (адвентициальных) остеохондрогенных клеток (стволовых стромальных клеток, мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток) в остеобласты. Показано типичное строение оссификатов, состоящих из ретикулофиброзной костной ткани, продуцируемой активными остеобластами и резорбируемой CAII (карбангидраза II)-положительными гигантскими многоядерными клетками — остеокластами.

**Ключевые слова:** фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая; ФОП; костная ткань; орфанные заболевания; остеогенез; гетеротопия.

### Для цитирования:

Деев Р.В., Пресняков Е.В., Копылов Е.Д., Подлужный П.С., Курилин И.С., Жемков Н.И. К казуистике фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей // Гены и клетки. 2022. Т. 17, № 4. С. 105–114. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc467495>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc467495>

## About cases of fibrodysplasia ossification progressive

Roman V. Deev, Evgeny V. Presnyakov, Evgeny D. Kopylov, Pavel S. Podluzhny, Ivan S. Kurilin, Nikita I. Zhemkov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Fibrodysplasia ossificans progressive is a uniquely rare autosomal dominant disease with complete penetrance that develops as a result of a spontaneous mutation in the type IA activin gene (*ACVR1*, *ALK2*), which is a bone morphogenetic protein receptor. The main manifestation of the disease is the development of heterotopic osteogenesis in "soft tissues" — subcutaneously, inter- and intramuscularly.

This report summarizes the results of an intravital pathoanatomical study of erroneously taken biopsy specimens in children of different ages. Correspondence was shown to previously published data that the development of heterotopic ossification is associated with an increase in local tissue manifestations of inflammation — infiltration by CD45, CD68, CD163 cells, immune responses — accumulation of CD3 cells. At the same time, it has been suggested that the development of bone tissue can be associated not only with the development of the process of enchondral osteogenesis, but also in a direct way — due to the direct differentiation of paravascular (adventitial) osteochondrogenic cells (stem stromal cells, multipotent mesenchymal stromal cells) into osteoblasts. The typical structure of ossificates consisting of reticulofibrous bone tissue produced by active osteoblasts and resorbed by CAII-positive giant multinucleated osteoclast cells is shown.

**Keywords:** progressive fibrodysplasia ossificans; FOP; bone tissue; orphan diseases; osteogenesis; heterotopia.

### To cite this article:

Deev RV, Presnyakov EV, Kopylov ED, Podluzhny PS, Kurilin IS, Zhemkov NI. About cases of fibrodysplasia ossification progressive. *Genes & cells*. 2022;17(4):105–114. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc467495>

Received: 26.11.2022

Accepted: 25.12.2022

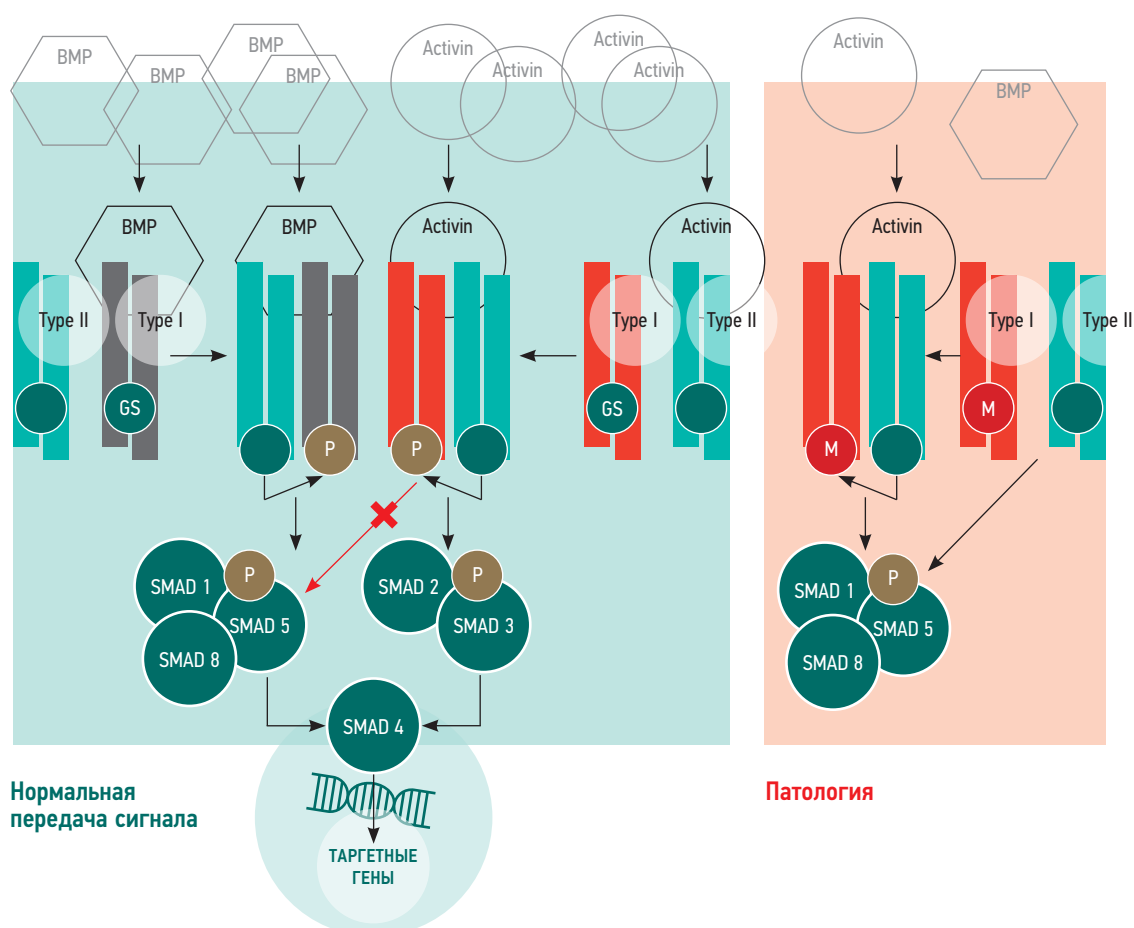
Published: 03.06.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — крайне редкое аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью, основным проявлением которого является распространённое образование гетеротопических оссификатов в подкожно-жировой клетчатке, мышцах, сухожилиях и связках спорадически и (или) в ответ на местную травму (ушибы, инъекции, биопсийная инвазия) [1]. Считается, что распространённость ФОП в мире составляет 1 случай на 2 000 000 человек без половой, расовой и этнической предрасположенности [2]. Это заболевание резко снижает качество жизни больных и является инвалидизирующим: по мере прогрессирования пациенты становятся ограниченными в движениях и утрачивают способность к самообслуживанию. ФОП может манифестировать и проявляться клиническими обострениями — так называемыми вспышками, когда формированию гетеротопического оссификата предшествуют признаки местного воспалительного

процесса, включающие уплотнение тканей, отёк, болезненность и покраснение «мягких тканей» после воздействия травмирующего фактора. Описаны бессимптомные формы начала внескелетного костеобразования. В большинстве случаев исходом «вспышки» становится сформированный гетеротопический оссификат. В некоторых случаях обострение разрешается без формирования костной ткани [3].

Более 95% случаев ФОП связаны с генной мутацией в домене глицина–серина (GS) рецептора активина IA/ активин-подобной киназы 2 (ACVR1/ALK2), являющегося рецептором активина и костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein, BMP) [4]. В норме GS-домен, расположенный в интрацеллюлярной части этого трансмембранного протеина, связывается с белком-ингибитором FKBP12, предотвращая активацию в условиях отсутствия или низкой концентрации лигандов, которыми выступают представители суперсемейства TGF- $\beta$ : активин А, BMP-2, -4, -6, -7 и др. (рис. 1). Функционирование рецепторного аппарата осуществляется через сборку



**Рис. 1.** Схема функционирования ACVR1. Слева — тетрагетеромерный мембранный рецепторный комплекс в норме: ACVR1 образует комплексы гетеротетрамерных рецепторов с рецепторами типа II (AMHR2, ACVR2A или ACVR2B); конкурентное связывание рецептора с активинном А подавляет передачу сигналов SMAD1/5/8, смещая внутриклеточный сигналинг в сторону активации SMAD2/3. Справа — функционирование рецепторного комплекса с ACVR1<sup>mut</sup>, при котором происходит повышение активации внутриклеточного сигнального пути SMAD1/5/8 за счёт постоянного фосфорилирования его внутриклеточных частей и потери способности к конкурентному ингибированию BMP-сигналинга при связывании с активинном А.

тетрагетеромерного комплекса ACVR1 с рецепторами типа II (AMHR2, ACVR2A или ACVR2B). При связывании с лигандом, например с BMP, рецепторы типа II трансфосфорилируют внутриклеточный домен ACVR1. Затем активируется киназный домен ACVR1, фосфорилируются белки SMAD1/5/8, в свою очередь активируя этот сигнальный каскад, приводящий к скелетогенной дифференцировке клеток. Белки данного каскада функционируют как факторы транскрипции остеогенной и хондрогенной дифференцировки клеток так называемого мезенхимного резерва [5]. Конкурентное связывание рецептора с активином А подавляет передачу сигналов SMAD1/5/8, смещая внутриклеточный сигналинг в сторону активации SMAD2/3. Функционирование рецепторного комплекса с ACVR1<sup>mut</sup> приводит к интенсификации внутриклеточного сигнального пути SMAD1/5/8 за счёт постоянного фосфорилирования внутриклеточных молекул даже в отсутствие или при низкой концентрации BMP, а также обуславливает потерю способности к конкурентному ингибированию BMP-сигналинга при связывании с активином А [6]. Предполагается, что цитокиновый спектр, потенцирующий этот местный процесс, создают клетки врождённого (макрофаги, тучные клетки) и адаптивного (лимфоциты) иммунитета, непосредственно находящиеся в соединительной ткани разных анатомических областей [7].

Впервые ФОП была описана в 1692 году французским врачом Гайемом Пэтином. Последний в письме своему коллеге упомянул пациентку, которая «стала твёрдой, как дерево». Одно из первых развёрнутых гистологических исследований костной ткани при ФОП было проведено в 1918 году. В зоне будущей кости J. Rosenstirn обнаружил участки кровоизлияния, окружённые соединительнотканью волокнами, которые со временем постепенно оссифицировались, приобретая вид пластинчатой костной ткани, минуя хрящевую стадию, т.е. происходил эндесмальный остеогистогенез. Кроме этого, был описан и гетеротопический энхондральный остеогистогенез — процесс костеобразования на основе

предсуществующей гиалиновой хрящевой ткани. По мнению автора, работавшего более века назад, источником для образования костной ткани являлись клетки крови, в частности эритроциты, которые приобретали ядро, веретенообразную форму и вид костных клеток [8].

В современной научной литературе отсутствуют подробные данные о патоморфологической характеристике ФОП, клеточном составе инфильтрата и критическом анализе механизмов гетеротопической оссификации.

**Цель исследования** — осуществить гистологическую характеристику ошибочно взятых биоптатов<sup>1</sup> из очагов «вспышек» и гетеротопических оссификатов больших фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей на разных этапах развития.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом послужил архивный биопсийный материал от пяти пациентов (табл. 1), прооперированных с диагностической целью до установления клинического и генетического диагноза ФОП в различных учреждениях РФ. Впоследствии диагноз М61.1 «Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая» (МКБ-10) был верифицирован по результатам генетического исследования.

Полученные фрагменты тканей фиксировали в 10% забуференном растворе формалина. В случае, если биоптат включал минерализованные участки, образец декальцинировали раствором «СофтиДек» («Био-Витрум», Россия) при соотношении объёма объекта и объёма жидкости 1:50. Гистологическую проводку, заливку в парафиновые блоки и микротомию (толщина срезов — 5 мкм) осуществляли по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, по Массону–Голднеру, толудиновым синим; проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к карбоангидразе II (CAII; OriGene, США), α-гладкомышечному актину (αГМА), CD45, CD68, CD163, CD3 (Cell Marque, США).

**Таблица 1.** Краткая клиническая характеристика пациентов

№ п/п	Возраст на момент биопсии	Локализация образования	Длительность анамнеза до биопсии
1	1 год 8 мес	Подкожно-жировая клетчатка в проекции поясничного отдела позвоночного столба	2,5 нед
2	2 года	Подкожно-жировая клетчатка в проекции шейного отдела позвоночного столба	5,5 мес
3	4 года 1 мес	Грудино-ключично-сосцевидная мышца	3,5 мес
4	33 года	Мышца левой голени (без уточнения)	Неизвестно
5	2 года	Подкожно-жировая клетчатка в подлопаточной области (без уточнения)	1,5 мес

<sup>1</sup> Инвазивные процедуры строго противопоказаны пациентам с ФОП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные тканевые образцы были разделены исходя из клинического периода болезни и структурных особенностей на соответствующие очагам «вспышек», представленные реактивно изменённой соединительной тканью и биоптаты, включающие костную ткань.

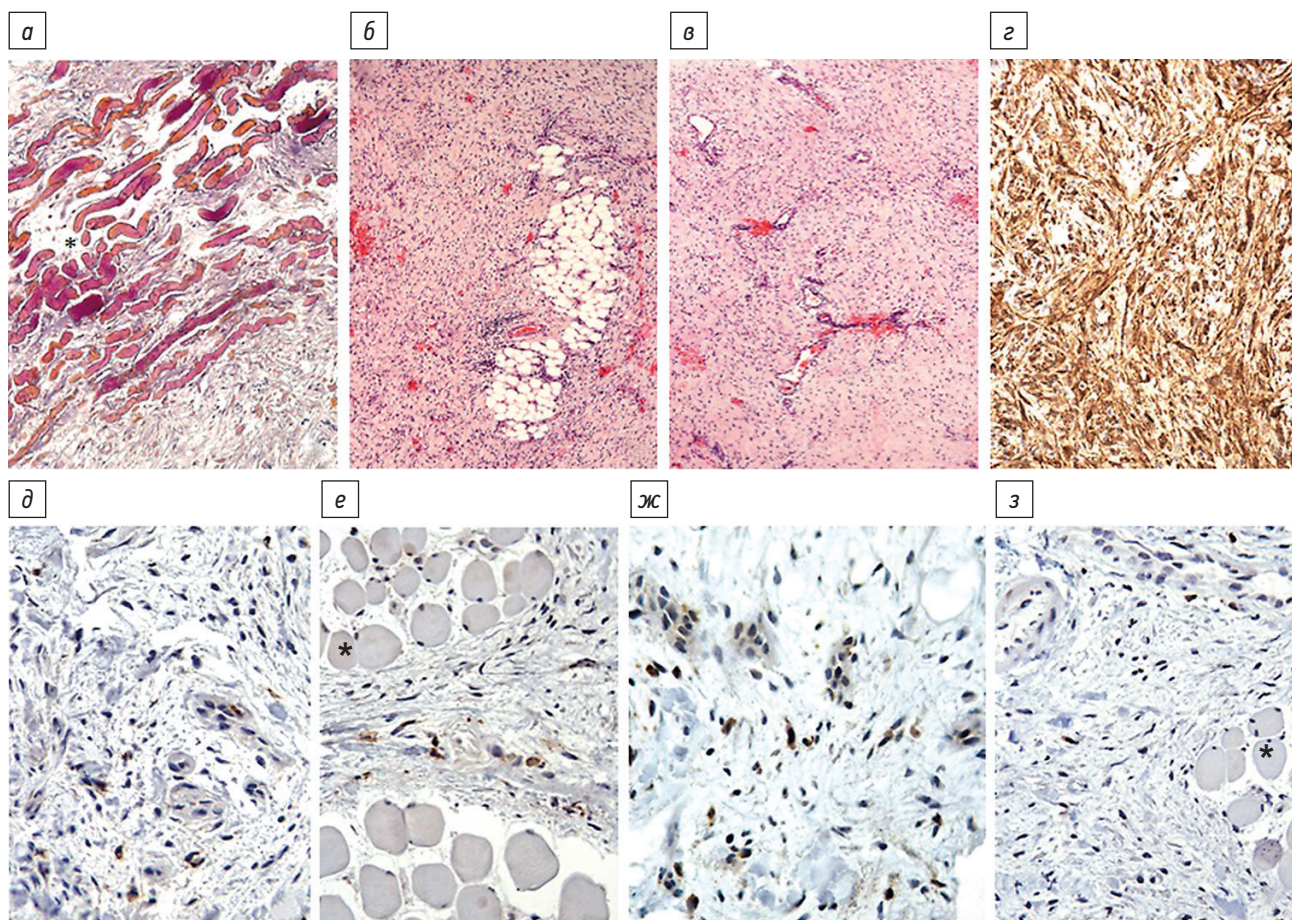
Установлено, что участки изменённой дермы, подкожной соединительной ткани, перимизия и эндомизия состоят из реактивно изменённой волокнистой соединительной ткани, характеризующейся высокой клеточностью, лейкоцитарной инфильтрацией и богатой васкуляризацией (рис. 2).

Основным клеточным элементом очагов являются αГМА-положительные веретеновидные миофибробласты и лейомиоциты. Среди клеток лейкоцитарного инфильтрата (CD45<sup>+</sup>) преобладают макрофаги-гистиоциты, CD3-лимфоциты малочисленны.

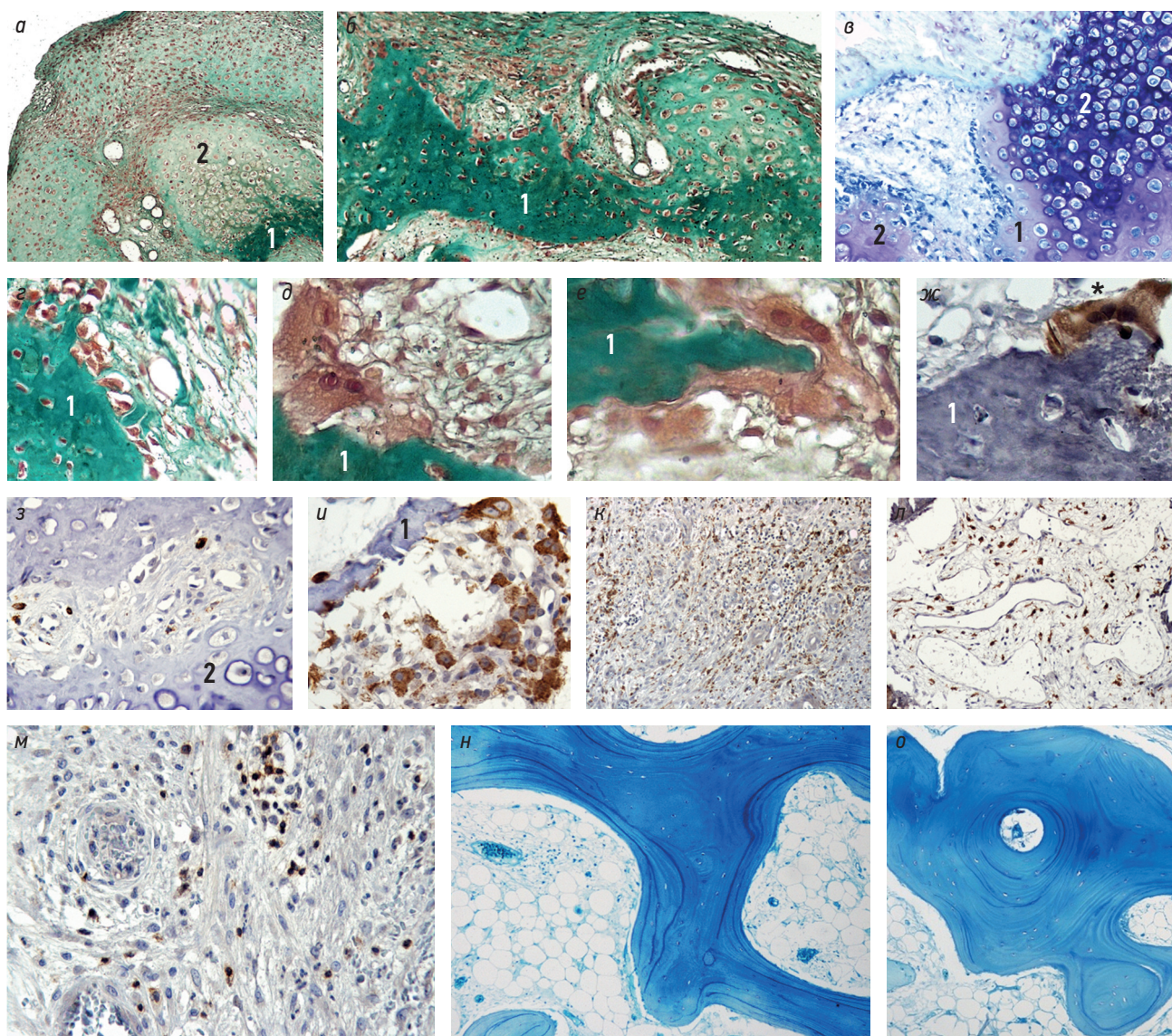
Образцы, включавшие костную ткань, характеризуются наличием трабекул смешанного строения (как гиалиноподобная хрящевая, так и ретикулофиброзная костная

ткани (рис. 3)). Следует отметить, что рост таких трабекул осуществляется оппозиционно — с поверхности, посредством дифференцировки мелких остеохондрогенных клеток; в ряде случаев они преобразуются в клетки хрящевой ткани и генерируют хрящевую матрикс; в некоторых участках дифференцируются в остеобласты (рис. 3, а–в). Истинного процесса энхондрального остеогенеза с вращением кровеносных сосудов в поля хрящевой ткани и хондрокластической резорбцией в нашем исследовании не наблюдалось. В самых крупных образцах костные балки представлены высокоминерализованной пластинчатой костной тканью. Причём иногда костные пластинки вокруг сосудов формируют остеоподобные конструкции.

Образовавшийся костный матрикс, по своим типичным характеристикам представляющий собой типичную ретикулофиброзную костную ткань, охотно резорбируется гигантскими многоядерными клетками, которые могут быть идентифицированы как остеокласты (CD68<sup>+</sup>, CAII<sup>+</sup>), не дающие положительной иммуногистохимической реакции с маркером M2-макрофагов — антителами к CD163.



**Рис. 2.** Строение тканей в очагах «вспышек»: а — некроз мышечной ткани; б — гиперклеточная волокнистая соединительная ткань с участками липоматоза и полнокровными кровеносными сосудами; в — богато васкуляризованная гиперклеточная соединительная ткань; г — миофибробласты и лейомиоциты в реактивно изменённой соединительной ткани; д — клетки CD45; е, ж — клетки CD68; з — клетки CD3. \* мышечные волокна. Окраска: а — по Маллори; б, в — гематоксилин и эозин; г, д — иммуногистохимические реакции, продукт окрашен диаминобензидином в коричневый цвет. Ув.: а–в ×100; г–з ×200.



**Рис. 3.** Строение гетеротопических оссификатов при ФОР: *a–в* — костно-хрящевые балки; *г* — активные остеобласты, строящие ретикулофиброзную костную ткань; *д, е* — остеокласты, резорбирующие костные трабекулы; *ж* — САII-положительная гигантская многоядерная клетка на поверхности костной трабекулы (\*); *з* — клетки CD68 в периваскулярной соединительной ткани вблизи хрящевой части гетеротопических оссификатов; *и* — CD68-положительные гигантские многоядерные клетки; *к* — клетки CD68 в реактивно изменённой соединительной ткани; *л* — клетки CD163 в межбалочном пространстве гетеротопических оссификатов; *м* — клетки CD3 в реактивно изменённой соединительной ткани; *н, о* — пластинчатая костная ткань гетеротопических оссификатов. 1 — ретикулофиброзная костная ткань; 2 — гиалиноподобная хрящевая ткань. Окраска: *a, б, г–е* — по Массону; *ж–м* — иммуногистохимические реакции, продукт окрашен диаминобензидином в коричневый цвет; *н, о* — толуидиновый синий. Ув.: *а, к, л* —  $\times 100$ ; *б, в, г, з, и, н, м, о* —  $\times 200$ ; *д–ж* —  $\times 400$ .

Межбалочное пространство всегда заполнено реактивно изменённой волокнистой соединительной тканью; элементы кровяного костного мозга не находятся. Такая ткань, как правило, хорошо кровоснабжается, а также содержит тонкостенные вены. Среди клеток инфильтрата преобладают макрофаги-гистиоциты. CD3-лимфоциты, напротив, редки; они локализуются в периваскулярных участках соединительной ткани либо в виде единичных клеток, либо в немногочисленных кластерах; причём этот субтип клеток обнаружен только в образце от одного пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс гетеротопической оссификации, формирования скелета конечностей в плодном периоде и постнатальная регенерация костной ткани после перелома в целом схожи и в качестве основного гистогенетического звена включают энхондральный остеогенез. Важным отличием процесса внескелетного костеобразования при ФОР является предшествующее воспаление «мягких тканей» с формированием особого полидифференного ансамбля воспалительных и иммунных клеток в составе инфильтрата [8, 9].

Феномен гетеротопического костеобразования известен весьма широко, большая часть случаев его развития не связана с генетическими причинами и имеет индукционную посттравматическую природу. По определению А.Я. Фриденштейна, гетеротопический остеогенез — это формирование дифференцированной костной ткани вне скелета в местах, не связанных преемственностью с первоначально детерминированной скелетогенной мезенхимой [9]. По его мнению, существуют три группы состояний, индуцирующих остеогенез: некроз тканей; свободная пересадка ауто- и аллокостной ткани (регенерация костной ткани путем индукции по Л.В. Полежаеву, 1964); влияние некоторых типов эпителия (в частности, переходного) в условиях реактивных изменений (некроз, регенерация, свободная пересадка). В клиническом плане этот процесс может развиваться у спинальных больных при заболеваниях центральной нервной системы [10], при реорганизации параоссальных и парартикулярных гематом [11], в послеоперационных рубцах [12], в очагах кальциноза клапанов сердца и зонах атерокальциноза крупных артерий [13], а также при онкогенезе [14–16].

Считается, что процесс гетеротопического формирования кости, вызванный травмой, реализуется посредством энхондральной (а не внутримембранной) оссификации. Однако опубликованы случаи прямого остеогенеза при этом [17]. Механизм образования костной ткани после травмы ЦНС всё ещё изучается, более того, гистологическая картина гетеротопических оссификатов после травмы головного и спинного мозга сходна [18].

Описано, что процесс гетеротопической оссификации проходит несколько стадий. В начале наблюдается интенсивная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, миграция лимфоцитов в мышечную ткань с явлениями мионекроза. Гибель мышечной ткани подтверждена и нашими наблюдениями (рис. 2, а). Точная причина деструкции не установлена, однако миграция мононуклеаров в поражённую мышцу, развивающаяся при этом, предшествует прогрессии этих местных проявлений (рис. 2, б–ж) [19]. Авторами отмечается интенсивная пролиферативная реакция, связанная с выраженным ангиогенезом и неоваскуляризацией, образованием гиалинового хряща и, в исходе местных изменений, — пластинчатой костной ткани путём энхондральной оссификации.

В некоторых случаях в дифференциально диагностическом ряду ФОП может быть учтён оссифицирующий миозит. Это заболевание характеризуется ограниченным доброкачественным оссифицирующим поражением «мягких тканей», включая подкожно-жировую клетчатку, сухожилия и нервы. Предполагено, что пути оссификации при ненаследственных и наследственных формах заболевания отличаются. Негенетические формы гетеротопических оссификатов могут образовываться путём

эндохондрального и интрамембранозного процесса. Оссифицирующий миозит всегда демонстрирует процесс интрамембранозной оссификации. Напротив, К.Л. Foley и соавт. [20] выявили хрящевую ткань и энхондральную оссификацию в изученных случаях периартикулярной оссификации.

Генетически обусловленные формы гетеротопических оссификатов — ФОП и прогрессирующая костная гетероплазия — демонстрируют различные гистологические характеристики. Высказано мнение, что при ФОП в очагах развития скелетных тканей объём хряща значительно больше, чем при приобретённых состояниях, что, однако, не в полной мере подтверждается образцами, исследованными нами. Согласно опубликованным данным, интрамембранозная оссификация преобладает при прогрессирующей костной гетероплазии [21].

Важным аспектом создания предпосылок к развитию гетеротопических оссификатов является местный цитокиновый статус ткани. По данным литературы, посвящённой вопросам ФОП, клеточно-дифференциальный состав оссификатов представлен остеобластами, хондроцитами, хондрокластами, лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками.

В ранних биоптатах больных с ФОП обнаружены веретенообразные клетки, экспрессирующие маркеры гладкомышечных клеток — виментин, αГМА [22], что установлено и нами. Эти клетки также экспрессировали белки остеобластического ряда (остеокальцин и костный сиалопротеин) и костный транскрипционный фактор *Runx2/Cbfa-1*.

Важную роль в процессе воспаления при ФОП выполняют макрофаги, регулирующие иммунный ответ при травме и направление дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток [23]. В эксперименте на мышах, мутантных по гену *ACVR1*, с изолированным дефицитом тучных клеток или макрофагов показано снижение объёма гетеротопической оссификации после мышечной травмы, индуцированной кардиотоксином, приблизительно на 50%, в то время как дефицит обеих клеточных популяций снижает объём вновь образованной костной ткани на 75% в сравнении с контролем. Анализ уровня экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов также выявил различия между группами мутантных и здоровых мышей [24]. Разнообразие клеточного состава, выявленное при исследовании биоптатов, а также данные литературы позволяют сделать предположение, что взаимодействия между разными видами клеток, включая клетки иммунной системы, вносят вклад в патологический процесс в ответ на повреждение.

Ранее лимфоциты в составе биоптатов были обнаружены только на начальных стадиях патологического процесса [19]. При этом В-лимфоциты располагались преимущественно периваскулярно, тогда как Т-лимфоциты

визуализировались внутримышечно. Авторы работы [25] предполагают непосредственное участие в создании индукционного влияния лимфоцитов, экспрессирующих повышенные уровни BMP и ведущих к оссификации, на остеохондрогенные клетки-предшественницы.

В отличие от популяции лимфоцитов, тучные клетки обнаруживались на всех стадиях развития заболевания повсеместно [26]. На ранних стадиях, когда наблюдается периваскулярная инфильтрация Т- и В-лимфоцитов, количество тучных клеток в 10 раз больше, чем в нормальной скелетной мышце. По мере развития изменений в мышечной ткани при ФОРП число тучных клеток в биоптате увеличивается в 40–150 раз по сравнению с интактной тканью [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование пяти образцов тканей, полученных от пациентов с ФОРП в различные периоды болезни, показывает целесообразность разделения процесса патологического (гетеротопического) остеогистогенеза на две стадии: 1) «вспышки», при которой местно формируются междифферонные клеточные ассоциации, создающие провоспалительный гистогенетический фон для последующей индукции остеогенной дифференцировки остеохондрогенных клеток-предшественниц; 2) стадию собственно остеогенеза, которая может реализовываться путём прямого энхондрального костеобразования. Сформированная таким образом кость не несёт

механической нагрузки и подвергается интенсивному ремоделированию, в котором участвуют клетки типичных для костной ткани дифферонов — остеобластического и остеокластического, а также гистиоцитарного (макрофагального). По-видимому, механизм остеогенеза, тинкториальные свойства новообразованного в гетеротопическом ложе костного матрикса, а также состав клеточного инфильтрата не могут служить надёжным морфологическим дифференциально-диагностическим критерием определения природы гетеротопических оссификатов. Однако расшифровка молекулярных межклеточных связей при гетеротопической оссификации может стать основанием к определению новых терапевтических мишеней для обоснованной патогенетической терапии ФОРП.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование и публикация осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## СПИСОК ЛИТУРАТУРЫ

1. Petrie K.A., Lee W.H., Bullock A.N., et al. Novel mutations in ACVR1 result in atypical features in two fibrodysplasia ossificans progressiva patients // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, N 3. P. e5005. doi: 10.1371/journal.pone.0005005
2. Morales-Piga A., Bachiller-Corral J., Trujillo-Tiebas M.J., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects // *Bone*. 2012. Vol. 51, N 4. P. 748–755. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.002
3. Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Liljestrom M., et al. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a comprehensive global assessment // *J Bone Miner Res*. 2016. Vol. 31, N 3. P. 650–656. doi: 10.1002/jbmr.2728
4. Shore E., Xu M., Feldman G., et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, N 5. P. 525–527. doi: 10.1038/ng1783
5. Hildebrand L., Stange K., Deichsel A., et al. The fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation p.R206H in ACVR1 confers an altered ligand response // *Cell Signal*. 2017. Vol. 29. P. 23–30. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.10.001
6. Cappato S., Giacomelli F., Ravazzolo R., et al. The horizon of a therapy for rare genetic diseases: a «druggable» future for fibrodysplasia ossificans progressiva // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N 4. P. 989. doi: 10.3390/ijms19040989
7. Convente M.R., Wang H., Pignolo R.J., et al. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders // *Curr Osteoporos Rep*. 2015. Vol. 13, N 2. P. 116–124. doi: 10.1007/s11914-015-0258-z
8. Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva // *Ann Surg*. 1918. Vol. 68, N 6. P. 591–637. doi: 10.1097/0000658-191812000-00005
9. Фриденштейн А.Я. Гистологический анализ индуцированного остеогенеза : дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 1959.
10. Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Дан И.М., и др. Гетеротопическая оссификация крупных суставов, как осложнение травм и заболеваний центральной нервной системы (обзор литературы) // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017. Т. 16, № 4. С. 154–160.
11. Деев Р.В., Берсенев А.В. Роль стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток в формировании гетеротопических оссификатов // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2005. № 1. С. 46–48.
12. Reardon M.J., Tillou A., Mody D.R., Reardon P.R. Heterotopic calcification in abdominal wounds // *Am J Surg*. 1997. Vol. 173, N 2. P. 145–147. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00415-1
13. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C., et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 11. P. 1522–1528. doi: 10.1161/01.cir.103.11.1522



14. Рывкинд А.В. К вопросу об участии эпителия в образовании костной ткани // Архив патологической анатомии и патологической физиологии. 1936. Т. II, № 5. С. 111–115.
15. Деев Р.В., Плакса И.Л., Баранич А.В. и др. К вопросу об остеогенезе в эпителиальных опухолях на примере пиломатриком // Гены и клетки. 2020. Т. XV, № 1. С. 60–65. doi: 10.23868/202003008
16. Olinici C.D., Domşa I., Drăghici A., Munteanu V. Heterotopic bone formation in gastric carcinoma. Case report and discussion of the literature // Rom J Gastroenterol. 2002. Vol. 11, N 4. P. 331–333.
17. Деев Р.В., Плакса И.Л., Мавликеев М.О. и др. Ранние стадии регенерационного гистогенеза в периостальной части костной мозоли у человека // Морфология. 2018. Т. 153, № 2. С. 63–69.
18. Wong K.R., Mychasiuk R., O'Brien T.J., et al. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies // Bone Res. 2020. Vol. 8, N 1. P. 42. doi: 10.1038/s41413-020-00119-9
19. Gannon F.H., Valentine B.A., Shore E.M., et al. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva // Clin Orthop Rel Res. 1998. N 346. P. 19–25.
20. Foley K.L., Hebela N., Keenan M.A., Pignolo R.J. Histopathology

- of periarticular nonhereditary heterotopic ossification // Bone. 2018. Vol. 109. P. 65–70. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.006
21. Meyers C., Lisiecki J., Miller S., et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review // JBMR Plus. 2019. Vol. 3, N 4. P. e10172. doi: 10.1002/jbm4.10172
22. Gannon F.H., Kaplan F.S., Olmsted E., et al. Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva // Hum Pathol. 1997. Vol. 28, N 3. P. 339–343. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90133-7
23. Pignolo R.J., Suda R.K., Kaplan F.S. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion // Clin Rev Bone Miner Metab. 2005. Vol. 3. P. 195–200. doi: 10.1385/BMM:3:3-4:195
24. Kaplan F.S., Le Merrer M., Glaser D.L., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008. Vol. 22, N 1. P. 191–205. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.007
25. Shafritz A.B., Shore E.M., Gannon F.H., et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva // N Engl J Med. 1996. Vol. 335, N 8. P. 555–561. doi: 10.1056/NEJM199608223350804
26. Gannon F.H., Glaser D., Caron R., et al. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva // Hum Pathol. 2001. Vol. 32, N 8. P. 842–848. doi: 10.1053/hupa.2001.26464

## REFERENCES

1. Petrie KA, Lee WH, Bullock AN, et al. Novel mutations in ACVR1 result in atypical features in two fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *PLoS One*. 2009;4(3):e5005. doi: 10.1371/journal.pone.0005005
2. Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. *Bone*. 2012;51(4):748–755. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.002
3. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, et al. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a comprehensive global assessment. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):650–656. doi: 10.1002/jbmr.2728
4. Shore E, Xu M, Feldman G, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressive. *Nat Genet*. 2006;38(5):525–527. doi: 10.1038/ng1783
5. Hildebrand L, Stange K, Deichsel A, et al. The fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation p.R206H in ACVR1 confers an altered ligand response. *Cell Signal*. 2017;29:23–30. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.10.001
6. Cappato S, Giacomelli F, Ravazzolo R, et al. The horizon of a therapy for rare genetic diseases: a «druggable» future for fibrodysplasia ossificans progressive. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):989. doi: 10.3390/ijms19040989
7. Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, et al. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(2):116–124. doi: 10.1007/s11914-015-0258-z
8. Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. *Ann Surg*. 1918;68(6):591–637. doi: 10.1097/0000658-191812000-00005
9. Fridenshtejn AJa. *Gistologicheskij analiz inducirovannogo osteogeneza* [dissertation]. Moscow; 1959. (In Russ).
10. Kesyana GA, Urazgildev RZ, Dan IM, et al. Heterotopic ossification of large joints, as a complication of injuries and diseases of the central nervous system (review). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2017;16(4):154–160. (In Russ).
11. Deev RV, Bersenev AV. Rol' stvolovykh stromal'nykh (mezenhimal'nykh) kletok v formirovaniy heterotopicheskikh ossifikatov. *Kletoch-naja transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2005;(1):46–48. (In Russ).
12. Reardon MJ, Tillou A, Mody DR, Reardon PR. Heterotopic calcification in abdominal wounds. *Am J Surg*. 1997;173(2):145–147. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00415-1
13. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522–1528. doi: 10.1161/01.cir.103.11.1522
14. Rывкинд А.В. К вопросу об участии эпителия в образовании костной ткани. *Архив патологической анатомии и патологической физиологии*. 1936;II(5):111–115. (In Russ).
15. Деев Р.В., Плакса И.Л., Баранич А.В. Остеогенез в эпителиальных опухолях на примере пиломатриком. *Гены и клетки*. 2020;XV(1):60–65. (In Russ). doi: 10.23868/202003008
16. Olinici CD, Domşa I, Drăghici A, Munteanu V. Heterotopic bone formation in gastric carcinoma. Case report and discussion of the literature. *Rom J Gastroenterol*. 2002;11(4):331–333.
17. Деев Р.В., Плакса И.Л., Мавликеев М.О. и др. Ранние стадии регенерационного гистогенеза в периостальной части костной мозоли у человека. *Морфология*. 2018;153(2):63–69. (In Russ).
18. Wong KR, Mychasiuk R, O'Brien TJ, et al. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies. *Bone Res*. 2020;8(1):42. doi: 10.1038/s41413-020-00119-9
19. Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, et al. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Re. Res*. 1998;(346):19–25.

- 20.** Foley KL, Hebela N, Keenan MA, Pignolo RJ. Histopathology of periarticular non-hereditary heterotopic ossification. *Bone*. 2018;109:65–70. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.006
- 21.** Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review. *JBMR Plus*. 2019;3(4):e10172. doi: 10.1002/jbm4.10172
- 22.** Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, et al. Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol*. 1997;28:339–343. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90133-7
- 23.** Pignolo RJ, Suda RK, Kaplan FS. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2005;(3):195–200. doi: 10.1385/BMM:3:3-4:195
- 24.** Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):191–205. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.007
- 25.** Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med*. 1996;335(8):555–561. doi: 10.1056/NEJM199608223350804
- 26.** Gannon FH, Glaser D, Caron R, et al. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol*. 2001;32(8):842–848. doi: 10.1053/hupa.2001.26464

## ОБ АВТОРАХ

\* **Деев Роман Вадимович**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>;  
eLibrary SPIN: 2957-1687;  
e-mail: romdey@gmail.com

**Пресняков Евгений Валерьевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1546-5129>;  
eLibrary SPIN: 4001-4715;  
e-mail: uvpres@gmail.com

**Копылов Евгений Дмитриевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9927-5608>;  
eLibrary SPIN: 1118-4358;  
e-mail: evgenijkopylov19540@gmail.com

**Подлужный Павел Сергеевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0996-2759>;  
eLibrary SPIN: 7101-0526;  
e-mail: paul\_podluzhny@mail.ru

**Курилин Иван Сергеевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6379-6523>;  
e-mail: Kurilin99@icloud.com

**Жемков Никита Игоревич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2423-6544>;  
eLibrary SPIN: 3779-4360;  
e-mail: zhemkovni@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Roman V. Deev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint Petersburg, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>;  
eLibrary SPIN: 2957-1687;  
e-mail: romdey@gmail.com

**Evgeny V. Presnyakov**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1546-5129>;  
eLibrary SPIN: 4001-4715;  
e-mail: uvpres@gmail.com

**Evgeny D. Kopylov**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9927-5608>;  
eLibrary SPIN: 1118-4358;  
e-mail: evgenijkopylov19540@gmail.com

**Pavel S. Podluzhny**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0996-2759>;  
eLibrary SPIN: 7101-0526;  
e-mail: paul\_podluzhny@mail.ru

**Ivan S. Kurilin**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6379-6523>;  
e-mail: Kurilin99@icloud.com

**Nikital. Zhemkov**;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2423-6544>;  
eLibrary SPIN: 3779-4360;  
e-mail: zhemkovni@gmail.com