



СКОЛИОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: НЕПОДВЕДЕННЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Зайдман

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии

Описан сложный путь исследований сколиотической болезни. Фактический материал, изложенный в лекции, — попытка отразить логику формирования научного процесса, аргументация выбора методов исследования, анализа и теоретических обобщений на основе полученных фактов. **Ключевые слова:** идиопатический сколиоз, морфология, пластинка роста, ген агрекана, морфогенез.

SCOLIOTIC DISEASE: UNSUMMARIZED RESULTS AND PROSPECTIVE RESEARCH

A.M. Zaidman

The lecture describes the intricate pathway of scoliosis investigation.

Factual material presented in the lecture is an attempt to reproduce the consistency of the research process, and to argue the choice of techniques for investigation, analysis, and theoretical generalization based on the obtained facts.

Key Words: idiopathic scoliosis, morphology, growth plate, aggrecan gene, morphogenesis.

Hir. Pozvonoc. 2012;(2):102–110.

*Истина, в конце концов, не остается скрытой.
Леонардо да Винчи*

Первый вопрос, который должен задать себе исследователь, занимающийся сколиозом: что такое сколиотическая деформация? Болезнь или симптом, который вторичен по отношению к основной патологии?

К сожалению, четкого ответа на поставленный вопрос в настоящее время не существует. Почему? Разнообразие клинической симптоматики, вариабельность возраста начала заболевания, наличие прогрессирующих и непрогрессирующих форм деформаций, широкий спектр индивидуальных особенностей проявлений сколиоза диктуют необходимость рассмотрения деформаций позвоночника с позиций клинического полиморфизма. Отсутствие унифицированной оценки фенотипических проявлений сколиоза приводит к индивидуальной трактовке видимой клинической картины деформаций позвоночника, к объединению под общим термином фенотипически схожих заболеваний, отсюда — классификационная путаница. Термины «сколиоз» и «сколиотическая болезнь» порой используются недифференцированно, могут быть применены к любой видимой клинически и рентгенологически регистрируемой деформации позвоночника, независимо от причин, вызвавших сколиоз. Возникают разброс литературных данных по популяционной частоте сколиоза (от 1,3 до 4,0), полиморфизм и взаимное перекрытие клинической, биохимической клас-

сификации симптоматически различных типов сколиоза. Наглядный пример полиморфизма — идиопатическая форма сколиотической деформации при нейрофиброматозе.

В связи с этим необходима четкая верификация диагноза «сколиотическая болезнь». Новые методы, которые внедряются в практическую медицину, позволяют по мере увеличения знаний выявлять все больше заболеваний, при которых возможно развитие сколиоза. Возникает все больше вопросов по поводу клинической классификации заболевания, поскольку гетерогенные формы часто объединяют в группу идиопатического сколиоза. В настоящее время наиболее информативной, дающей представление о типе сколиоза, является суборганный, в частности, морфологическая симптоматика. Достаточно четко удается дифференцировать различные формы сколиоза на морфологическом материале (имеется в виду широкий спектр исследований, объединенных этим термином), с помощью гистохимии, электронной микроскопии и биохимии, молекулярной биологии и генетики, по наличию первичного очага поражения тканей.

Значительный интерес представляют морфологические исследования вторичных сколиотических деформаций позвоночника, нейрофиброматоза, болезни Марфана и др., которые дают возможность проводить дифференциальную диагностику между рентгенологически схожими деформа-

циями. Накопленный в настоящее время материал, включающий клинику, морфологию и молекулярно-генетические исследования, позволяет проводить подобную дифференциальную диагностику и выработать критерии, которые дадут возможность четко различить истинный и вторичный сколиозы.

Многолетний опыт исследований деформаций позвоночника позволил сделать некоторые обобщения, но не как заключительный аккорд, а как значительный этап работы, в котором определены перспективы исследований и намечены пути коррекции патологии. Речь пойдет об истинном, генетически зависимом сколиозе – сколиотической болезни.

Основные диагностические критерии сколиотической болезни:

- 1) аутосомно-доминантное наследование;
- 2) больные с прогрессирующей деформацией как носители мутантного гена (в отсутствие мутантного гена сколиотическая болезнь не развивается);
- 3) асимметрия роста, основной процесс локализуется на вершине деформации в пластинках роста – узкоспециализированном органе, генерирующем продольный рост позвоночника;
- 4) стабильные и медленно прогрессирующие формы, которые следует считать функциональными деформациями;
- 5) непрогрессирующие сколиотические деформации I ст., являющиеся вариантом нормы;
- 6) к функциональным сколиозам следует отнести дисбаланс роста мышечной и костной систем, так называемый дефект осанки;
- 7) дифференциальная диагностика сколиотической болезни и функционального сколиоза:
 - а) прогрессирующее деформации;
 - б) клиновидные изменения тел позвонков;
 - в) торсия;
 - г) формирование вторичной кривизны.

Последовательность событий при развитии сколиотической болезни можно представить в виде нескольких этапов.

Этиология: генетический фактор (майор-ген).
Патогенез: нарушение генетической программы дифференцировки хондробластов, морфологическим выражением которого является изменение структурной организации клеток и матрикса в латеральных зонах пластинки роста тел позвонков. Как следствие, развивается асимметрия роста.
Механогенез: на основе генетически обусловленной асимметрии роста формируется деформация позвоночника в соответствии с законом Гютера – Фолькманна.

Представленные этапы невозможно четко разграничить. Фазы являются взаимозависимыми и причинно-обусловленными процессами.

Есть ли основания считать, что этиологическим фактором сколиотической болезни является майор-ген? Несомненно. На репрезентативной выборке родословных было показано, что при отсутствии мутации майор-гена сколиотическая болезнь II–IV ст. не развивается [6]. При этом ско-

лиотическая болезнь I ст. оказалась гетерогенной, то есть некоторые больные не являлись носителями майор-гена. Возникли две задачи: разработка критериев дифференциальной диагностики между сколиотической болезнью и функциональным сколиозом; идентификация и локализация майор-гена. Решать первую задачу должны и клиницисты, и вертебрологи-теоретики. Надеюсь, что подобная специализация будет создана. Подробно остановлюсь на второй задаче, которая является предметом моих многолетних исследований. Локализация и идентификация майор-гена предполагают, прежде всего, определение маркера патологии путем сопоставления локальных морфологических и биохимических изменений с количественными нарушениями спектра основных структурных компонентов матрикса. С этой целью были исследованы структурные компоненты позвоночника на разных стадиях развития идиопатического сколиоза.

Морфологическому и биохимическому исследованиям подвергнуты более 500 препаратов сколиотического позвоночника детей 10–15 лет, полученных в ходе оперативного лечения в клинике детской вертебрологии. Констатировано нарушение структурной организации пластинок роста тел позвонков на вогнутой стороне деформации (рис. 1). Отсутствие колонкового слоя, редкие пролифераты хондроцитов располагались среди разволокненного эозинофильно окра-

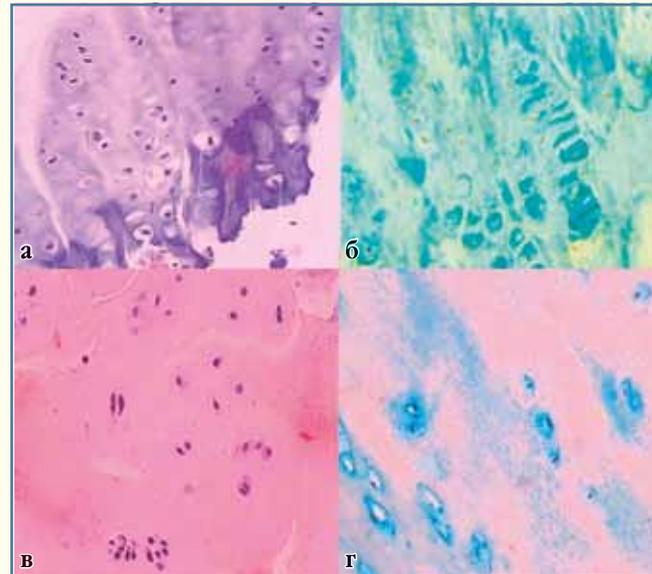


Рис. 1

Выпуклая сторона кривизны деформации пластинки роста тела позвонка большого идиопатическим сколиозом:

а – окраска гематоксилин-эозином, 40 × 16;

б – Хейл-реакция, 40 × 16; изогенные группы клеток вогнутой стороны кривизны деформации пластинки роста тела позвонка при идиопатическом сколиозе;

в – окраска гематоксилин-эозином, 40 × 16;

г – окраска альциановым синим, 40 × 16

шенного матрикса, что свидетельствовало о грубых структурных изменениях в пластинке роста тел позвонков [3].

В этих условиях процесс роста, который заключается в пролиферации и дифференцировке хондробластов пластинки роста и адекватном остеогенезе, нарушен на вогнутой стороне деформации, а на выпуклой сохранил все морфологические характеристики, свойственные нормальному процессу роста. Одна из важнейших особенностей функционирования пластинки роста на вогнутой стороне кривизны – конверсия синтетических процессов: хондроитинсульфат → кератансульфат. На фоне резкого падения хондроитинсульфата, выявленного количественными методами и электрофорезом в агарозном геле с последующим ферментным анализом, показано нарастание кератансульфатов и, более того, кератансвязанной фракции, что свидетельствовало о нарушении конформации сульфатных составляющих агрекана – самого представительного протеогликана в пластинке роста тел позвонков (рис. 2). Следует подчеркнуть, что изменения, выявленные при II ст. сколиоза, сохраняются и на поздних стадиях (III–IV ст.). Это свидетельствует о патогномичности полученных данных. Известно, что одним из основных и наиболее представительных протеогликанов хрящевой ткани, в том числе и провизорного хряща, является агрекан, выполняющий рецепторную, барьерную, сигнальную и другие функции. Предположение о возможной заинтересованности гена агрекана как этиологического фактора идиопатического сколиоза явилось основанием для последующих молекулярно-генетических исследований. Тем более что факты ассоциации гена агрекана с различными патологиями опорно-двигательного аппарата установлены Kawaguchi et al.

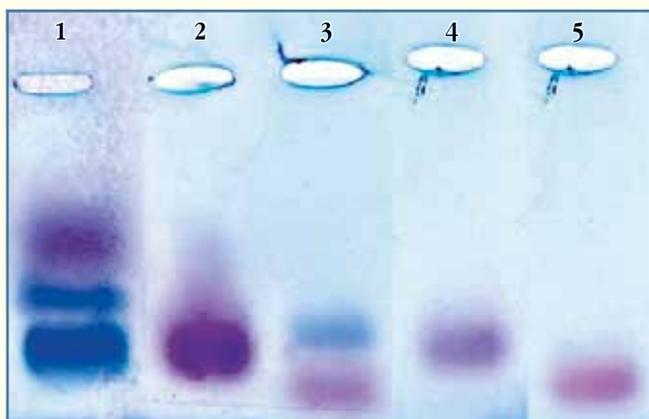


Рис. 2

Фореграмма образцов гликозаминогликанов (ГАГ) пластинки роста тела позвонка больного идиопатическим сколиозом, рестриктированных ферментами: стандарт (1); нативный образец ГАГ больного идиопатическим сколиозом (2); образцы ГАГ больного идиопатическим сколиозом, обработанные кератаназой (3), хондроитиназой АС (4), последовательно кератаназой и хондроитиназой АС (5)

[14], Horton et al. [12]. Полиморфизм гена агрекана выявлен Horton et al. [11] при остеоартрите, высказано предположение о повышении уровня деградации агрекана протеазами либо о снижении уровня мРНК агрекана вследствие мутации, приводящей к образованию преждевременного стоп-кодона и синтеза укороченных молекул агрекана. Совокупность литературных и собственных данных явилась основанием для исследования роли этого гена в этиологии идиопатического сколиоза [8]. На основании снижения количества хондроитинсульфата в матриксе и клетках пластинки роста тел позвонков возможно было предположить структурные изменения в молекулах агрекана. Подобные нарушения были обнаружены и при ряде патологий опорно-двигательного аппарата у животных (летальных мутациях гена агрекана у мышей и цыплят) [17].

Предпринято исследование ассоциации гена агрекана в экзоне 12, который кодирует участки присоединения хондроитинсульфата и кератансульфата к белковому кору. Аллельный полиморфизм района гена агрекана, кодирующего участки присоединения хондроитинсульфата, анализировали при помощи ПЦР. Выборка состояла из 186 человек (больной ребенок и оба родителя – 46 семей, больной ребенок и один родитель – 4 семьи). В исследованной выборке обнаружено 8 из 13 известных аллелей гена агрекана, которые содержали 13, 20, 22, 26, 27, 28, 29 tandemных повторов в области, кодирующей участки присоединения хондроитинсульфата. Преобладали аллели 26, 27 и 28. Дальнейшая статистическая обработка, учитывающая полиаллельность данного гена, свидетельствовала об отсутствии ассоциации идиопатического сколиоза с каким-либо из обнаруженных аллелей гена агрекана.

Не обнаружено достоверной ассоциации идиопатического сколиоза с полиморфизмом экзона G3, кодирующего присоединение кератансульфата. Из-за небольшой выборки родословных полученные данные не могли отрицать причастность гена агрекана к детерминации развития сколиотической болезни.

Получить более полный набор родословных в Красноярской школе-интернате для детей, больных сколиозом, не удалось (здесь семьи состояли из трех, как исключение – из пяти человек).

Было необходимо избрать более достоверный путь в поиске возможных генов-кандидатов, а именно, в хондроцитах больных сколиозом III–IV ст. В связи с тем, что в отсутствие мутации гена идиопатический сколиоз не развивается, больных идиопатическим сколиозом следует считать носителями мутантных генов [1]. Подобный подход представлялся нам вполне логичным.

Было предпринято исследование экспрессии гена агрекана в культивированных хондробластах пластинок роста больных идиопатическим сколиозом III–IV ст. Почему именно культивированных? Дело в том, что на вогнутой стороне пластинки роста тел позвонков, особенно на высоте деформации, количество клеток ограничено, что не позволяет, как мы полагали, выделить достаточное количество РНК

для последующего исследования методом ПЦР (рис. 3). Увеличить количество клеток предполагалось за счет их пролиферации при культивировании.

Следовательно, необходимо было освоить метод культивирования хондроцитов (хондробластов), что было сделано [5]. Однако при культивировании хондробластов, выделенных из пластинки роста тел позвонков больных сколиозом, оказалось, что клетки не формировали монослоя и, соответственно, колоний. Хондробласты провизорного хряща (контроль) обнаруживали великолепную пролиферативную активность и на первом пассаже формировали монослой. Это объяснимо, так как известно, что при культивировании фенотипически однородных клеток последние формируют монослой за счет так называемых молекулярных карт – рецепторов на поверхности мембран.

Если структуры молекулярных карт плазматических мембран двух контактирующих клеток взаимно комплементарны, то клетки избирательно прикрепляются друг к другу, образуя клеточные комплексы. Мутантные гены могут изменять свойства плазматических мембран, что приводит к ненормальному расположению клеток относительно друг друга и нарушению морфогенеза [4].

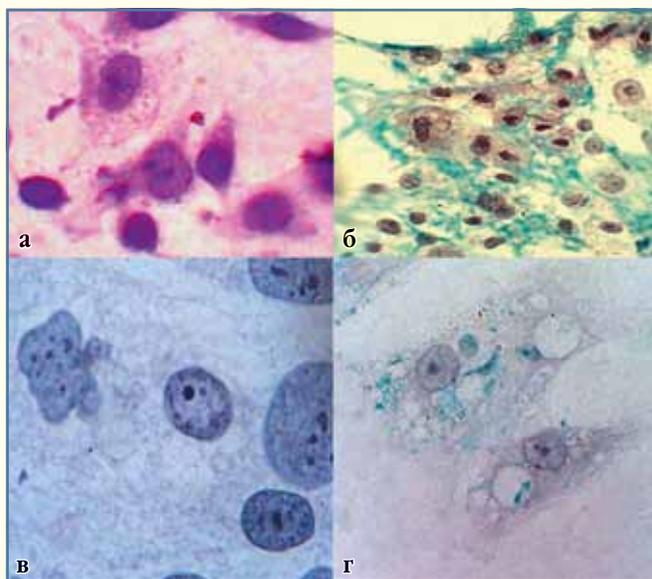


Рис. 3

Метод культивирования хондробластов:

а – клетки трех типов в монослое на стекле, окраска гематоксилин-эозином, 40 × 16;

б – культура хондробластов (3-й пассаж), синтез высокополимерных хондроитинсульфатов хондробластами, митозы, Хейл-реакция, 20 × 16;

в – культура хондробластов провизорного хряща в норме, окраска гематоксилин-эозином, 40 × 16

г – культура хондробластов, выделенных из пластинки роста тела позвонка больного идиопатическим сколиозом, окраска гематоксилин-эозином, 40 × 16

Поведение хондробластов *in vitro* могло свидетельствовать о генетических нарушениях в рецепторном аппарате клеток пластинки роста на вогнутой стороне деформации. Клетки пластинки роста выпуклой стороны деформации в процессе культивирования не отличались от контрольных образцов. Преодолев значительные методические трудности, удалось методом ПЦР исследовать экспрессию генов аггрекана, бигликана и люмикана в культивируемых хондробластах больных идиопатическим сколиозом.

Исследование экспрессии генов в культивированных хондробластах больных идиопатическим сколиозом методом ПЦР показало, что ген аггрекана не экспрессировался во всех 15 случаях (рис. 4). Нарушение экспрессии гена аггрекана на фоне экспрессии люмикана хорошо укладывалось в рамки полученных ранее морфологических и биохимических исследований: падение количества выявляемого хондроитинсульфатного компонента, нарастание кератансульфата и наличие кератансвязанной фракции. Известно, что люмикан содержит три цепи кератансульфата и не содержит хондроитинсульфата. Результаты ПЦР логично объясняли механизмы нарушений функционирования хондроцитов пластинки роста тел позвонков на вогнутой стороне деформации. Полученные данные легли в основу концепции этиологии и патогенеза сколиотической болезни (рис. 5). Доклады и публикации с результатами этого исследования были с большим интересом встречены специалистами на международных конференциях в Оксфорде,

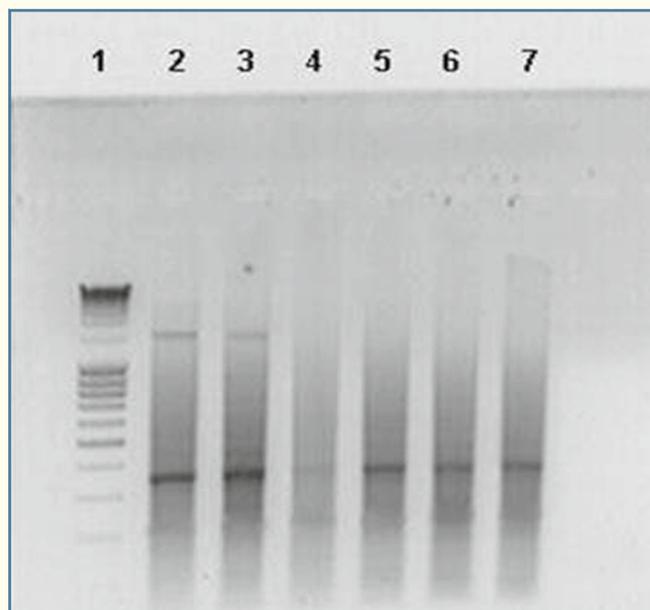


Рис. 4

Экспрессия гена аггрекана в хондробластах больного идиопатическим сколиозом в культуре; результат мультиплексной ПЦР с праймерами для гена GAPDH (нижняя полоса) и гена аггрекана (верхняя полоса): 1 – маркер; 2, 3, 4, 5, 6, 7 – культивированные хондробласты больных идиопатическим сколиозом

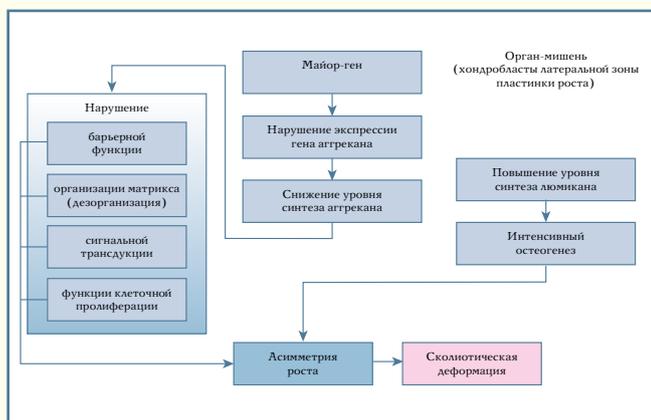


Рис. 5

Концепция формирования сколиотической деформации

Амстердаме, Барселоне. Критических замечаний на форумах (секциях генетики сколиоза) не последовало.

Казалось, что этап исследований на пути поиска заинтересованного майор-гена завершен, но проблема не решена. Необходимо было доказать мутацию гена агрекана методом секвенирования. Но прежде следовало убедиться в репрезентативности результатов, так как процесс длительного культивирования мог изменить генотип клетки или выдавать некорректный результат. Сомнения в достоверности полученных данных привели к необходимости поиска истины на новом этапе. Отправным моментом оставалось положение: идиопатический сколиоз не развивается в отсутствие майор-гена.

Если культивирование может изменить генотип клетки, то, следовательно, необходимо исследовать экспрессию генов в нативных хондроцитах, выделенных из пластинки роста больных – носителей гена. Оказалось, что в нативных хондробластах на вогнутой и выпуклой сторонах деформации агрекан экспрессировался (рис. 6).

Что же в культуре? Это была ошибка? Или культивирование так повлияло на экспрессию генов? А может быть, разобщенность лаборатории? Но раз за разом повторяются полученные данные. Значит, не агрекан. А может быть, изоформа?

Действительно, на электрофорезе появляются дополнительные полосы. Эти полосы оказались изоформой агрекана. Секвенирование показало, что изоформа содержит дополнительный экзон. Но изоформа агрекана также экспрессировалась во всех исследованных структурах.

Как же быть с концепцией, такой красивой и логичной?

Вновь обсуждение, поиск ответа в классической научной литературе. Сопоставление с морфологическими и биохимическими исследованиями не позволило отрицать агрекан как возможный этиологический фактор идиопатического сколиоза.

Как ни привлекательны были концепция и казавшийся законченным этап поиска этиологического фактора ско-

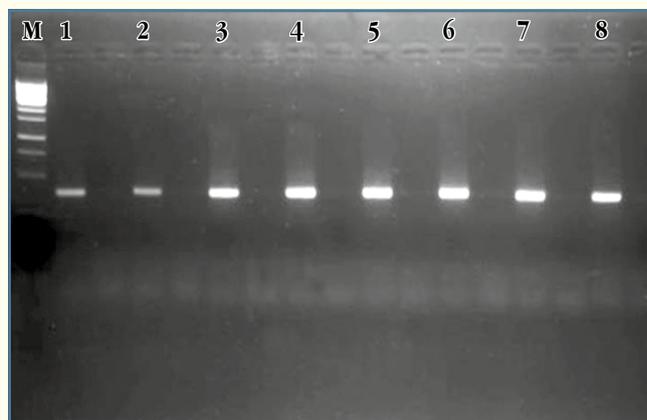


Рис. 6

Экспрессия гена агрекана в нативных хондробластах больных идиопатическим сколиозом: М – маркер молекулярной массы; 1, 3, 5, 7 – образцы с экспрессией гена агрекана на выпуклой стороне кривизны при идиопатическом сколиозе; 2, 4, 6, 8 – те же образцы с экспрессией гена агрекана на вогнутой стороне кривизны при идиопатическом сколиозе

лиотической болезни, пришлось признать, что все только начинается. И это после многолетних, непростых исследований. Человек, серьезно занимающийся научной проблемой, должен подвергать сомнению полученные результаты, только тогда может он считать себя достойным высокого звания ученого.

Как хочется, хотя и подсознательно, трактовать полученные результаты в пользу предполагаемого планирования работы. Кажется, что все сходится, все логично, но возникают сомнения. И тогда рождаются новые мысли, новые идеи, а исследование продолжается в новом направлении. Подобное лирическое отступление, возможно, будет полезно начинающим, а может быть, и ученым, вкусившим трудности науки. Путь в науке – это путь сомнений, огорчений, озарений, разочарований и, конечно, удовлетворения.

Исследования были продолжены на великолепно оснащенной базе. Оказалось, что в нативных хондробластах во всех 15 образцах агрекан экспрессировался. Но если экспрессия агрекана не нарушена, то как объяснить биохимические и морфогистохимические данные, кератансвязанную фракцию, резкое падение реакции на хондроитинсульфат в пластинке роста на вогнутой стороне деформации?

Появляются два возможных объяснения: белковый кор агрекана синтезируется, следовательно, процесс транскрипции и трансляции не нарушен. Об этом свидетельствует экспрессирующийся ген транскрипции Sox9. Можно предположить посттрансляционные нарушения или нарушение формирования молекулы протеогликана на стадии сульфатирования и/или транспорта сульфатов. С другой стороны, нельзя исключать нарушения генетической программы на одном из уровней сложного процесса регуляции роста.

25 больных идиопатическим сколиозом методом ПЦР, оказались несколько неожиданными. Экспрессировались следующие гены: линк-белок (HAPLN1), коллаген I и II типов (COL1A1, COL2A1), транскрипционный фактор Sox9, Pax1 и Pax9, агрекан (Acan), люмикан (Lum), версикан (Vcan) (рис. 9). В то же время во всех 25 исследуемых образцах ген Hhh не экспрессировался.

Анализ данных ПЦР качественным методом показал необходимость продолжить исследования генетической детерминации сколиотической болезни в режиме реального времени. Этот метод позволяет в цифровом выражении оценить степень экспрессии исследуемых генов. В 20 образцах кДНК больных идиопатическим сколиозом уровень экспрессии генов Acan, Vcan, Pax9, Sox9, Lum и GHR достоверно не различается. Выявлен высокий уровень экспрессии гена рецептора инсулин-подобного фактора роста (IGFR) и гена коллагена I типа (COL1A1). При этом экспрессия гена COL1A1 с выпуклой стороны деформации достоверно выше, чем с вогнутой. Уровень экспрессии гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) достоверно ниже уровня экспрессии остальных генов. Экспрессия генов Pax1 и Pax9 достоверно высокая (рис. 10).

Известно, что Pax1 и Pax9 экспрессируются в раннем эмбриональном периоде и контролируют процессы дифференцировки и пролиферации клеток на стадии формирования склеротома. Гены семейства Pax продуцируют ДНК-связывающие белки, которые являются внутриклеточными факторами транскрипции. Экспрессия Pax1 и Pax9 не наблюдается у взрослых особей. В таком случае, как можно объяснить выраженную экспрессию этих генов в пластинке тел позвонков?

К моменту рождения тело позвонка подвергается энхондральному остеогенезу, за исключением хрящевой пластинки, которая генерирует продольный рост позвоночника. Процесс роста – это, по существу, продолженный морфо-

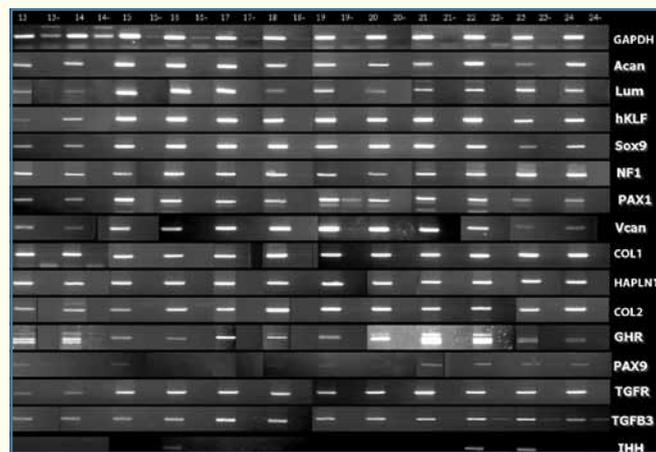


Рис. 9

Экспрессия генов в пластинках роста тел позвонков пациентов с идиопатическим сколиозом

генез в постнатальном периоде, включающий процессы пролиферации, дифференцировки хондробластов от мало-дифференцированных до высокодифференцированных хондроцитов, подвергающихся апоптозу и последующему остеогенезу. С этих позиций процесс роста в известной степени можно определить как продолженный эмбриогенез, так как в зонах роста функционируют гены, регулирующие непрерывно происходящий морфогенез.

Становится объяснимой экспрессия генов Pax1 и Pax9 в пластинке роста тел позвонков. Вместе с тем ген Hhh, который является ключевым регулятором процесса дифференцировки и пролиферации хондроцитов в 33 % случаев, не экспрессировался. Известно, что мутация в гене Hhh приводит к нарушению роста [9]. Полученные данные представляются значительными и позволяют высказать предположение о нарушении экспрессии гена Hhh как патогенетического фактора сколиотической болезни.

Вместе с тем регуляция процесса морфогенеза осуществляется сложной сигнальной системой, основанной на взаимодействии генов [15]. Одна часть генома состоит из тех генов, которые определяют так называемые жизненно важные функции, а другая – из генов, непосредственно участвующих в детерминации, дифференцировке и морфогенезе. В связи с этим предпринято исследование экспрессии комплекса ключевых генов, которые определяют как морфогенез, так и гомеостаз провизорной хрящевой ткани пластинки роста тела позвонка. Подобный подход к исследованию генетической детерминации сколиотической болезни в литературе не обозначен и никем не предпринимался, но он вполне обоснован.

Несмотря на существующие морфологические различия между выпуклой и вогнутой сторонами деформации, во всех рассматриваемых образцах не выявлено различий в экспрессии генов, кодирующих протеогликаны. Известно, что наиболее устойчивой структурой является коровый белок [13]. Этим объясняется экспрессия гена агрекана в провизорном хряще пластинки роста больных сколиозом. В соответствии с морфологическими данными процесс

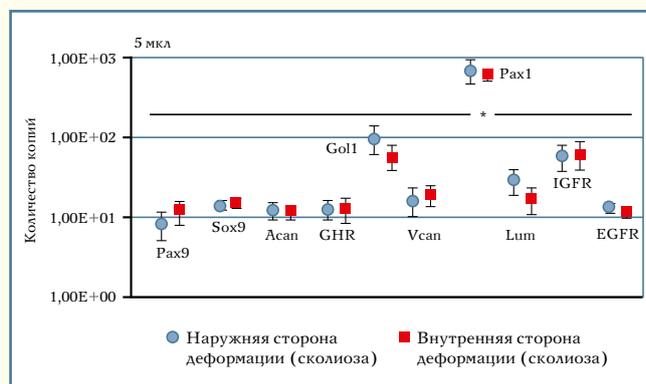


Рис. 10

Сравнение экспрессии исследуемых генов

развития сколиотической болезни, надо полагать, связан с нарушением конформации протеогликанов, а именно модифицирующих (сульфатсодержащих структур). В настоящее время эти исследования продолжаются, результаты будут в ближайшее время опубликованы.

В завершение позволю себе остановиться на перспективах, профилактике и способах коррекции сколиотической болезни на доклинической стадии. Наши исследования, надеюсь, будут использованы для решения этой проблемы. В настоящее время разработан метод SNP (Single Nucleotide Polymorphism), позволяющий в 100 % случаев определить наследование генетических патологий [16]. На основе данного метода возможна точная доклиническая диагностика.

Известно, что единичные точечные замены аминокислот в хромосоме не изменяют фенотип особи, но если эта замена располагается рядом с главным геном, определяющим формообразование, дифференцировку и т.д., то это приводит к нарушению гено-фенотипа и в 100 % случаях наследуется [18]. На основе этого метода возможна превентивная семейная диагностика сколиотической болезни при условии идентификации главного гена. Усилия, направленные на определение главного (майор) гена, несомненно оправ-

данны. Следующим этапом исследований предполагается метод SNP.

Превентивная диагностика сколиотической болезни методом SNP может быть осуществлена только после идентификации и локализации главного гена. Очень хочется верить, что в результате многолетних исследований ген сколиоза будет идентифицирован. Одним из перспективных направлений коррекции деформации позвоночника, несомненно, является генная, клеточная инженерия.

На ранних стадиях развития сколиотической болезни коррекция методами генной, клеточной и тканевой терапии постепенно вытеснит тяжелые хирургические вмешательства с применением металлических конструкций. Это не коснется III–IV ст. деформации позвоночника, при которых единственно возможной является инструментальная коррекция. Клеточная и тканевая инженерия, широко внедряющаяся в медицину, замена «больных» клеток на «здоровые» должны быть в арсенале ортопедов. Подобный метод апробирован нами в эксперименте на щенках. Подобные исследования, несомненно, являются перспективными.

Литература

1. Зайдман А.М. Идиопатический сколиоз. Новосибирск, 1994.
2. Зайдман А.М., Бородин П.М., Русова Т.В. Экспериментальная модель наследственной деформации позвоночника // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2003. № 4. С. 69–73.
3. Зайдман А.М., Корель А.В., Сахаров А.В. и др. Структурно-функциональные особенности пластинки роста тела позвонка человека при идиопатическом сколиозе // Хирургия позвоночника. 2004. № 2. С. 64–73.
4. Конохов Б.В. Генетика развития позвоночных. М., 1980.
5. Пат. № 2285039 Российская Федерация. Способ получения донорских хондробластов / Корель А.В., Зайдман А.М., Колокольцева Т.Д.; заявл. 06.07.2004; опубл. 10.10.2006. Бюл. № 28.
6. Axenovich TI, Zaidman AM, Zorkoltseva IV, et al. Segregation analysis of idiopathic scoliosis: demonstration of a major gene effect. *Am J Med Genet.* 1999;86:389–394.
7. Davies JA, Yates EA, Turnbull JE. Structural determinants of heparin sulphate modulation of GDNF signalling. *Growth Factors.* 2003;21:109–119.
8. Doege KJ, Coulter SN, Meek LM, et al. A human-specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene. Variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population. *J Biol Chem.* 1997;272:13974–13979.
9. Gao B, Guo J, She C, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat.Genet.* 2001;28:386–388.
10. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, et al. A mutant PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet.* 2002;30:306–310.
11. Horton WE, Bennion P, Yang L. Cellular, molecular, and matrix changes in cartilage during aging and osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006; 6:379–381.
12. Horton WE, Lethbridge-Ceiku M, Hochberg MC, et al. An association between an aggrecan polymorphic allele and bilateral hand osteoarthritis in elderly white men: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6: 245–251.
13. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet.* 2001;10:1485–1490.
14. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine.* 1999; 24:2456–2460.
15. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev.* 2002; 16:1446–1465.
16. Redon R, Ishikawa S, Fitch K, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006;444:444–454.
17. Schwartz NB, Domowicz M. Chondrodysplasias due to proteoglycan defects. *Glycobiology.* 2002;12: 57R–68R.
18. Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet.* 2005;77:78–88.

References

1. Zaidman AM. [Idiopathic Scoliosis]. Novosibirsk, 1994. In Russian.
2. Zaidman AM, Borodin PM, Rusova TV. [Experimental model of congenital spinal deformity]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova.* 2003;(4): 69–73. In Russian.
3. Zaidman AM, Korel AV, Saharov AV, et al. [Structural and functional features of human vertebral body growth plate in idiopathic scoliosis]. *Hir Pozvonoc.* 2004;(2):64–73. In Russian.
4. Konyukhov BV. [Developmental Genetics of Vertebrates]. Moscow, 1980. In Russian.
5. Korel AV, Zaidman AM, Kolokoltseva TD. [The way to harvest donor chondroblasts]. RU Patent 2285039, filed 06.07.2004, publ. 10.10.2006. In Russian.
6. Axenovich TI, Zaidman AM, Zorkoltseva IV, et al. Segregation analysis of idiopathic scoliosis: demonstra-

- tion of a major gene effect. *Am J Med Genet.* 1999;86:389–394.
7. Davies JA, Yates EA, Turnbull JE. Structural determinants of heparin sulphate modulation of GDNF signalling. *Growth Factors.* 2003;21:109–119.
 8. Doege KJ, Coulter SN, Meek LM, et al. A human-specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene. Variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population. *J Biol Chem.* 1997;272:13974–13979.
 9. Gao B, Guo J, She C, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat. Genet.* 2001;28:386–388.
 10. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, et al. A mutant PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet.* 2002;30:306–310.
 11. Horton WE, Bennion P, Yang L. Cellular, molecular, and matrix changes in cartilage during aging and osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6:379–381.
 12. Horton WE, Lethbridge-Ceiku M, Hochberg MC, et al. An association between an aggrecan polymorphic allele and bilateral hand osteoarthritis in elderly white men: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:245–251.
 13. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet.* 2001;10:1485–1490.
 14. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine.* 1999;24:2456–2460.
 15. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev.* 2002;16:1446–1465.
 16. Redon R, Ishikawa S, Fitch K, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006;444:444–454.
 17. Schwartz NB, Domowicz M. Chondrodysplasias due to proteoglycan defects. *Glycobiology.* 2002;12:57R–68R.
 18. Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet.* 2005;77:78–88.

Адрес для переписки:

Зайдман Алла Михайловна
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
НИИТО,
AZaydman@niito.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.2012

А.М. Зайдман, д-р мед. наук, проф., Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии.
A.M. Zaidman, MD, DMedSci, Prof., Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics.

**Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии
проводит индивидуальное тематическое обучение на рабочем месте
в виде краткосрочных курсов повышения квалификации
по следующим циклам:**

1. Эндопротезирование и эндоскопическая хирургия суставов конечностей (80 ч).
2. Современная диагностика, консервативное и хирургическое лечение деформаций позвоночника детского возраста (144 ч).
3. Хирургия заболеваний и повреждений позвоночника (144 ч).
4. Дегенеративные заболевания позвоночника (80 ч).
5. Артроскопия плечевого сустава (80 ч).

**Занятия проводятся по мере поступления заявок.
После прохождения курсов выдается свидетельство о повышении квалификации.**

**E-mail: niito@niito.ru
TShustrova@niito.ru**

Тел.: 8 (383) 224-47-77