



ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ КАК МУЛЬТИФАКТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

А.П. Горбач, О.М. Сергеенко, Е.Н. Щурова

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия*

Цель исследования. Анализ современной литературы по вопросам этиологии и развития идиопатического сколиоза.

Материал и методы. В анализ включены исследования, посвященные этиологическим факторам идиопатического сколиоза. Поиск осуществлен по базам eLibrary, PubMed, Google Scholar. В обзор включены исследовательские и экспериментальные работы, а также систематические обзоры и метаанализы. Критерий исключения — теоретические работы без практического исследования/эксперимента для подтверждения теории. Глубина анализа — 30 лет.

Результаты. Из 456 работ по теме исследования отобраны 153, отвечающие критериям включения/исключения. Выделены основные теории возникновения идиопатического сколиоза: генетическая, нейрогенная, теория дефекта костной и мышечной тканей, биомеханическая, гормональная, биохимическая, эволюционная, теория влияния окружающей среды и образа жизни.

Заключение. Термин «идиопатический сколиоз» объединяет ряд заболеваний с различными этиопатогенетическими механизмами развития. Идиопатический сколиоз имеет полигенное наследование. За его возникновение в разных популяциях ответственны различные гены, а механизмы прогрессирования запускаются разными эпигенетическими факторами. Дефекты костной и мышечной тканей, патология центральной нервной системы, нарушение биомеханики, гормональные и биохимические отклонения в некоторых случаях могут иметь значимую роль.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, этиология идиопатического сколиоза, патогенез идиопатического сколиоза, теории и гипотезы развития идиопатического сколиоза.

Для цитирования: Горбач А.П., Сергеенко О.М., Щурова Е.Н. Идиопатический сколиоз как мультифакторное заболевание: систематизированный обзор современной литературы // Хирургия позвоночника. 2022. Т. 19. № 2. С. 19–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2022.2.19-32>.

IDIOPATHIC SCOLIOSIS AS A MULTIFACTORIAL DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT LITERATURE

A.P. Gorbach, O.M. Sergeenko, E.N. Shchurova

National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russia

Objective. To analyze the current literature dedicated to the etiopathogenesis and development of idiopathic scoliosis.

Material and Methods. The analysis includes studies on the etiological factors of idiopathic scoliosis. The search was carried out on eLibrary, PubMed and Google Scholar databases. The review includes research and experimental studies, as well as systematic reviews and meta-analyses. The exclusion criterion is a theoretical work without practical research/experiment to confirm the theory. The depth of analysis is 30 years.

Results. Out of 456 papers on the research topic, 153 were selected as meeting the inclusion/exclusion criteria. The main theories of the occurrence of idiopathic scoliosis are identified: genetic, neurogenic, theory of bone and muscle tissue defects, biomechanical, hormonal, evolutionary, and the theory of environmental and lifestyle influences.

Conclusions. The term “idiopathic scoliosis” combines a number of diseases with different etiopathogenetic mechanisms of development. Idiopathic scoliosis has a polygenic inheritance. Different genes are responsible for its occurrence in different populations, and the progression mechanisms are triggered by various epigenetic factors. Bone and muscle tissue defects, pathology of the central nervous system, biomechanical disturbances, hormonal and biochemical abnormalities may play a dominant role in some cases of idiopathic scoliosis.

Key Words: idiopathic scoliosis, etiology of idiopathic scoliosis, pathogenesis of idiopathic scoliosis, theories and hypotheses of the development of idiopathic scoliosis.

Please cite this paper as: Gorbach AP, Sergeenko OM, Shchurova EN. Idiopathic scoliosis as a multifactorial disease: systematic review of current literature. *Hir. Pozvonoc.* 2022;19(2):19–32. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2022.2.19-32>.

Идиопатический сколиоз (ИС) – это трехмерная деформация позвоночника неизвестной этиологии, характеризующаяся боковым отклонением во фронтальной плоскости ($\geq 10^\circ$ по Cobb), осевым вращением в горизонтальной плоскости (торсией) и аномальным сагиттальным профилем позвоночника [1]. Общепринято, что деформация до 10° по Cobb не рассматривается как структурный сколиоз [1]. Частота распространенности ИС в популяциях населения разных регионов мира составляет 2–5 % [2].

По возрасту возникновения ИС делят на инфантильный (у детей 0–3 лет), ювенильный (4–9 лет) и юношеский (с 10 лет и старше). Также выделяют сколиоз с ранним началом (до 10 лет) и юношеский идиопатический сколиоз – с началом после 10 лет [3]. У 20 % пациентов с ранним началом сколиоза выявляется патология спинного и головного мозга, что обуславливает обязательное выполнение у них МРТ.

К ИС принято относиться как к диагнозу исключения – когда анамнез, клинические и интроскопические данные, а также данные генетического обследования не дают четких доказательств какой-либо конкретной этиологии его возникновения [4], обусловленной многими генетическими и эпигенетическими причинами [5]. Множество теорий возникновения ИС можно разделить на следующие группы: генетическая, нейрогенная, теория дефекта костной и мышечной тканей, биомеханическая, гормональная, биохимическая, эволюционная и теория влияния окружающей среды и образа жизни [6].

Цель исследования – анализ современной литературы по вопросам этиологии и развития идиопатического сколиоза.

При планировании данного исследования мы попытались ответить на следующий вопрос: является ли ИС единой нозологической единицей или объединяет несколько различных по патогенезу состояний?

Материал и методы

Выполнен анализ публикаций за последние 30 лет, посвященных исследовани-

ям этиологии и патогенеза ИС. Поиск осуществляли три независимых автора по базам eLibrary, PubMed, Google Scholar. В обзор включены исследовательские и экспериментальные работы, а также систематизированные обзоры и мета-анализы. Критерием исключения являлись теоретический характер работы (только выдвижение теорий без практического исследования/эксперимента для ее подтверждения) и давность более 30 лет.

Результаты и их обсуждение

Всего найдено 456 работ по теме исследования. При исключении публикаций, уже включенных в систематизированные обзоры и метаанализы, список был сокращен до 153 (рис.). В обзор также включены 5 работ, опубликованных более 30 лет назад и имеющих фундаментальную историческую ценность.

Анализ публикаций проведен в соответствии с представленными выше теориями возникновения идиопатического сколиоза.

Генетическая теория

Современные исследования демонстрируют, что хромосомные аномалии, а также аномалии генных локусов вызывают первичные экспрессионные изменения, в то время как эпигенетические изменения, вызванные факторами окружающей среды, дополнительно регулируют экспрессию генов. Вероятнее всего, эти элементы работают вместе в разных сочетаниях, вызывая дисфункцию клеточной активности различных (костной, мышечной, жировой, нервной) тканей, что приводит к развитию идиопатического сколиоза [7].

Хромосомные аномалии и генетические мутации. Генетические предпосылки к развитию ИС известны и доказаны, но наиболее клинически значимые причинные локусы до сих пор не ясны, дополнительные исследования необходимы для понимания их молекулярных путей.

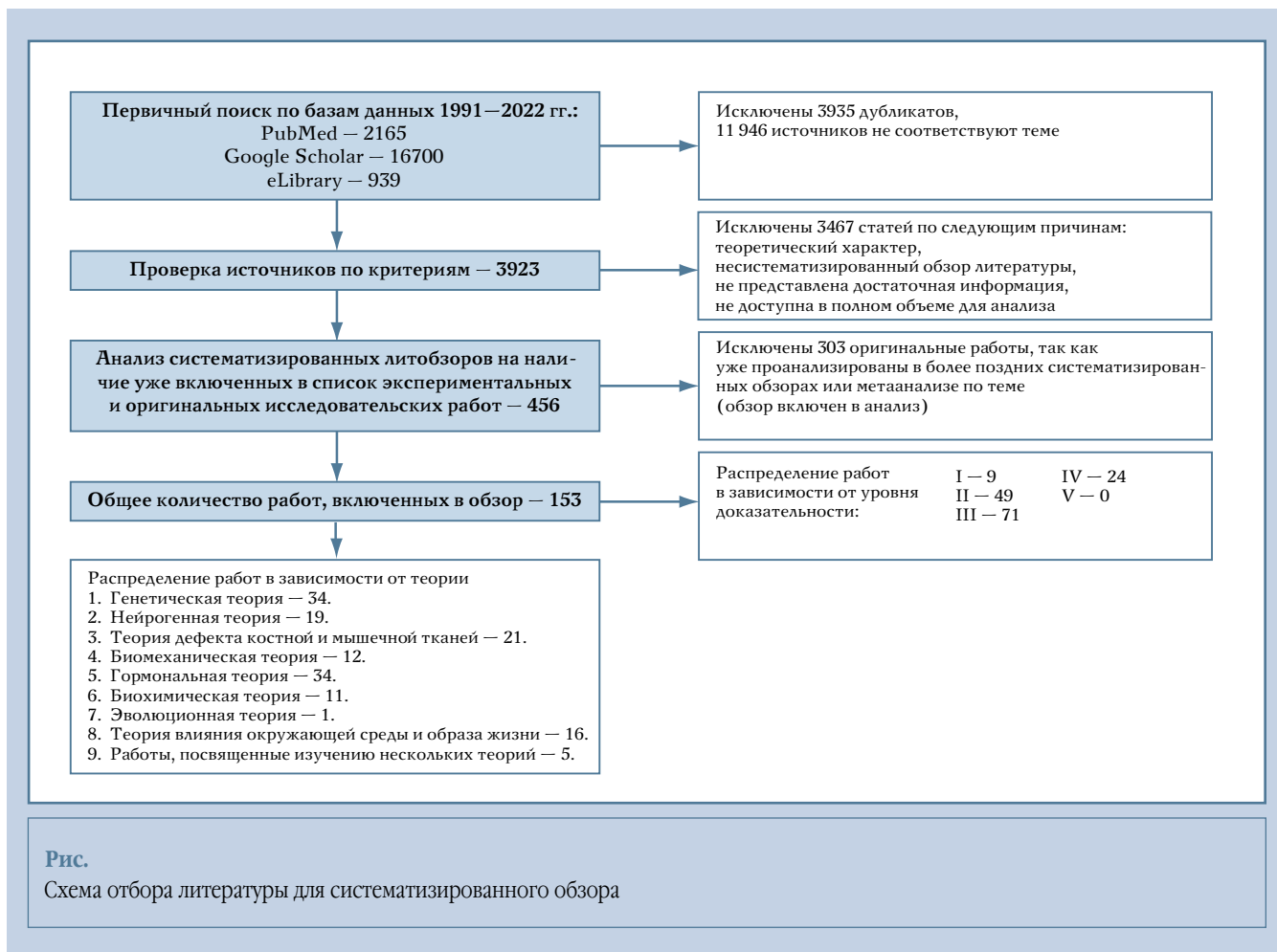
Galton [8] в 1875 г. после изучения близнецов с ИС впервые отметил роль генетического фактора в разви-

тии деформации позвоночника. Одно из наиболее свежих исследований Simony et al. [9] показало более высокую степень конкордантности в монозиготных парах близнецов (0,13), чем в дизиготных (0,00). Тем не менее далеко не все монозиготные близнецы полностью идентичны фенотипически, несмотря на одинаковый набор генов, что демонстрирует влияние эпигенетических факторов, существующих уже на этапе внутриутробного развития (например, разницы в кровоснабжении, в составе амниотической жидкости и положении плода).

Ogilvie et al. [10] при изучении генов и степени родства 145 пациентов с юношеским ИС из США установили, что многие из них имели общих родственников, которые были ранними переселенцами из Европы. Почти у всех (97 %) пациентов этой группы болезнь имела семейное происхождение. Авторы отметили существование по крайней мере одного основного гена, в то время как различия в пенетрантности и экспрессивности в двух больших несвязанных родословных могут свидетельствовать о наличии более чем одного гена. Наличие генетической связи семей пациентов с юношеским ИС из близких регионов отмечали и другие исследователи [11]. Наследование может быть рецессивным, доминантным, кодоминантным или сцепленным с X-хромосомой.

Возможность X-сцепленного наследования изучается именно в связи с тем, что юношеский ИС чаще возникает у девочек [12]. Justice et al. [12] продемонстрировали наличие области на X-хромосоме, которая может быть связана с юношеским ИС. Однако Ward et al. [13] указали на более вероятное полигенное наследование юношеского ИС, представив примеры его передачи от мужчины к мужчине, опровергнув гипотезу исключительно X-сцепленного наследования.

В последние десятилетия исследование наследственной природы сколиоза проводится по направлениям полногеномных исследований (GWAS) и анализа генов-кандидатов. Генетические исследования указыва-



ют на многие ассоциированные с ИС гены. При этом в отдельную группу можно вынести гены, коррелирующие не с наличием ИС, а с его тяжестью. Корреляция с наличием ИС хотя бы в одном исследовании выявлена в отношении генов MAPK7 [14] и аллельный маркер DS1034 в хромосоме 19p13.3 [15], LBX1 [16], MATN1 (матрилин 1) [17], ESR2 (рецептор эстрогенов бета) [18], BMP4, IL-6 (интерлейкин-6), leptin, MMP3, MTNR1B (рецептор мелатонина 1b) [19], CALM1 (кальмодулин 1) [20], VDR (рецептор витамина Д) [21], TRN1 (триптофангидроксилаза 2) [22], FBN1 (фибриллин-1) и FBN2 (фибриллин-2) [23], COL11A1, COL11A2 и TGFB2 [24], GPR126 (G-белок, связанный с рецептором 126) [25], PAX1 (парный бокс 1) [26], TGFB1 (трансформирующий фактор роста бета 1) [27], C17orf67 и DOT1L [28], IL-17RC (интер-

лейкин 17 рецептор C) [29], POC5 (центриолярный белок) [30], NUCKS1 (ядерная казеинкиназа и циклин-зависимая киназа субстрат 1) [31], гомеобокс гены HOXB8, HOXB7, HOXA13, HOXA10), ZIC2, FAM101A (регулятор белка филамина A), COMP (олигомерный матриксный белок хряща) и PITX1 (парный гомеодоменный фактор транскрипции) [32, 33].

Эпигенетика. Эпигенетика изучает наследуемые изменения активности генов во время роста и деления клеток, а именно изменения синтеза белков, вызванных механизмами, не изменяющими последовательность нуклеотидов в ДНК [34]. Fendri et al. [33] обнаружили 145 генов, по-разному экспрессирующихся в остеобластах при юношеском ИС, что может быть связано с особенностями эпигенетической регуляции. Mao et al. [35] отметили, что при метилировании

ДНК положительное метилирование промотора хрящевого олигомерного матриксного белка (COMP) привело к низкой экспрессии гена COMP, который влиял на формирование кости, что коррелировало с малым возрастом и более выраженной деформацией у пациентов с ИС. На корреляцию тяжести деформации позвоночника с процессом гипометилирования site cg01374129 указывает Meng et al. [36].

Роль мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга в развитии ИС. Данную теорию можно считать частью генетической теории, но так как исследований в этом направлении сейчас достаточно много, мы сочли правильным осветить ее отдельно.

Мультипотентные МСК дифференцируются в остеобласты, хондроциты или адипоциты. Сниженная остеогенетическая способность МСК и склон-

ность МСК к адипогенной дифференцировке были выявлены у пациентов с ИС [37, 38]. Нарушения дифференциации МСК могут влиять на формирование костной массы у пациентов с ИС, тем самым участвуя в его развитии. Это дополнительно подтверждается тем, что у пациентов с юношеским ИС выявляется снижение минеральной плотности костей [39, 40].

При протеомном анализе МСК у пациентов с юношеским ИС были обнаружены дефекты регуляции ряда белков, влияющих на рост костей [41]. Отмечается, что повышенная активность одного из этих белков вызывает повышенную пролиферацию клеток, в то время как пониженная активность других белков способствует уменьшению процесса окостенения и снижению костной массы. Авторы продолжили исследование и выявили несколько дифференциально экспрессируемых генов, связанных с появлением юношеского ИС [42].

Chen et al. [43] обнаружили, что экспрессия рецепторов мелатонина в МСК у пациентов с юношеским ИС подавлена, что может приводить к снижению ответа на мелатонин, а поскольку мелатонин увеличивает активность щелочной фосфатазы, усиливает синтез гликозаминогликанов (GAG) и других факторов, влияющих на дифференцировку генов, то это может влиять на эндесмальную и эндохондральную оссификацию.

В другом исследовании отмечено, что рецепторы лептина в МСК у пациентов с юношеским ИС подавлены, что, в свою очередь, может приводить к гипочувствительности МСК к циркулирующему лептину [37].

Ядерный белок Spot14 и его матричная РНК (мРНК) более экспрессированы в адипогенных МСК у пациентов с юношеским ИС, чем в контрольной группе, их более высокая экспрессия также обнаружена в жировой ткани пациентов с юношеским ИС, что отражает аномальную адипогенную дифференцировку [44].

Более низкая экспрессия белка MARК7 выявлена в МСК при юношеском ИС, он влияет на остеогенную дифференцировку МСК [45].

Более высокую экспрессию в телах позвонков с выпуклой стороны сколиоза имеет GPR126-ген, а сбой в его работе способствует оссификации МСК [46].

Выявлены следующие длинные некодирующие РНК (lncRNAs) и микроРНК (miRNAs), которые относятся к эпигенетическим факторам, связанным с дифференцировкой МСК: lncAIS (связан с возникновением остеопении) [47], miR-17-5p, miR-106a-5p, miR-106b-5p, miR-16-5p, miR-93-5p, и miR-181b-5p (супрессируют остеогенную дифференцировку МСК и нарушают формирование кости), miR-15a-5p (регулирует клеточный апоптоз) [48].

Нейрогенная теория

Головной мозг. Исследование связи между влиянием головного мозга на развитие ИС сосредоточено в основном на нейроанатомических и нейрофункциональных изменениях, которые наблюдаются в головном мозге, стволе мозга и мозжечке.

При изучении МРТ головного мозга у пациентов с юношеским ИС Shi et al. [49] при левосторонней нижней грудной дуге выявили истончение белого вещества в мозолистом теле и левой внутренней капсуле пациентов. Та же группа авторов подтвердила отличие толщины коры у пациентов с юношеским ИС от нормальной контрольной группы, в основном в области, связанной с двигательной и вестибулярной функциями [51]. Liu et al. [51] отметили региональные различия объема головного мозга у пациентов с юношеским ИС, а также наличие нейроанатомических асимметрий в областях мозга, функционально связанных с соматическим моторным контролем и координацией.

При анализе ЭЭГ у 106 пациентов с ИС и у 35 без патологии (возраст от 6 до 16 лет) Дудин с соавт. [52] в исследуемой группе чаще выявляли различные отклонения, например, признаки нейродинамических нарушений со сдвигом в сторону преобладания процессов возбуждения над процессами торможения, чаще отмечая нарушения корково-подкорковых взаимоотношений на уровне диэнцефальных

образований, эпилептиформные проявления и преобладание нейрофизиологических признаков дисфункции ЦНС на уровне оральных отделов ствола мозга.

Ствол головного мозга и мозжечок. У пациентов с юношеским ИС, в сравнении с контрольной группой, обнаружены асимметрия вентрального моста и продолговатого мозга в области корково-спинномозговых путей [53], более низкий уровень миндалин мозжечка, в том числе при исследовании на вертикальном томографе [54, 55], относительное увеличение нескольких областей мозжечка [56], достоверно больший диаметр и площадь большого затылочного отверстия, при этом пиковые скорости ликвора через него не имели достоверной разницы [54].

Кроме того, у девочек с юношеским ИС выявлена пролонгированная латентность соматосенсорных вызванных потенциалов, при этом среди пациентов с аномальными ответами в 58 % случаев обнаружена эктопия миндалин мозжечка [57].

Вместе с тем в головном мозге пациентов не обнаружено значительных различий в метаболизме глюкозы по сравнению со здоровыми людьми [58].

Таким образом, у пациентов с юношеским ИС выявлены отклонения в структуре головного мозга, однако убедительных доказательств того, что они являются причиной развития сколиоза в настоящее время нет. Многие эксперты склоняются к тому, что в части случаев развитие сколиоза может быть связано с аномальным развитием мозжечка и/или скрытой аномалией Киари (Киари 0) или бессимптомной аномалией Киари I типа.

Асинхронный нейрокостный рост (скрытый синдром фиксированного спинного мозга). Гипотеза асинхронного нейрокостного роста предполагает, что малая длина спинного мозга может привести к гипокифозу и, следовательно, к инициации кривой с прогрессированием сколиоза или без него [59]. Chu et al. [60] отметили у пациентов с ИС относительное

сегментарное удлинение позвоночного столба на грудном уровне со значительным снижением отношения длины спинного мозга к длине позвоночного столба.

Вестибулярная система и ИС. Асимметричность вестибулярной системы может привести к асимметричному повышению тонуса параспинальных мышц и сколиозу [61–65], однако достаточных доказательств этой теории нет [66].

Теория дефекта тканей

Костная ткань. В настоящее время выявлены аномалии образования кости при ИС на морфологическом уровне [67–72] и установлено, что остеопения является прогностическим фактором прогрессирования сколиоза.

По данным Tanabe et al. [73], при исследовании взятых на операции кусочкоостистых отростков больных с ИС в 67 % препаратов отмечен сниженный объем кости, а в 76 % – высокий метаболизм костной ткани.

Зайдман с соавт. [74, 75] при исследовании клеток пластинок роста, взятых у 50 детей с ИС, на вогнутой стороне деформации выявили клетки, схожие с глио- и нейробластами, а на выпуклой – с хондробластами. Авторы предположили, что этиологическим фактором сколиотической локализации в пластинке роста тел позвонков клеток-производных нервного гребня, генетически не детерминированных к хондрогенной дифференцировке и к процессу роста.

Мышечная ткань. Исследования паравертебральных мышц у пациентов с ИС демонстрируют структурные изменения и асимметрию строения мышц, что может либо вызывать сколиоз, либо быть вызвано сколиозом. Морфологические изменения в мышцах при ИС носят преимущественно неспецифический диффузный характер [76, 77], а асимметрия работы параспинальной мускулатуры подтверждается данными ЭМГ [78, 79].

На выпуклой стороне деформации у пациентов с юношеским ИС выявлена более высокая концентрация каль-

модулина, который влияет на сократительную способность мышц [80]. В то же время мышцы с выпуклой стороны содержат больше волокон типа I, чем на вогнутой стороне, что может быть связано с их более высокой утомляемостью и сопротивлением при более низкой скорости сокращения [81].

Изменения паравертебральных мышц подтверждены и на генетическом уровне: Buchan et al. [82] идентифицировали редкие варианты FBN1 и FBN2, которые коррелировали с прогрессированием деформации, а Nowak et al. [83] – высокое содержание транскриптов TGF- β 2, TGF- β 3 и рецептора 2 трансформирующего фактора роста бета (TGFB2) в мышцах с вогнутой стороны деформации.

Генетические работы также показали, что некоторые локусы риска возникновения и прогрессирования ИС сформировались в зонах, располагающихся около или внутри генов, связанных с биогенезом мышцы [84, 85].

Черноземов и Дудин, выполнив 598 школьникам Европейского Севера России, у 160 из которых был сколиоз [86], доплерографию сосудов конечностей, а также УЗИ сердца и органов брюшной полости, спирометрию, выявили у детей со сколиозом более низкую скорость кровотока в конечностях, большую частоту дисфункции митрального клапана и регургитации на клапане легочной артерии, а также снижение показателей спирометрии и патологию желчевыводящих путей, что может говорить о генерализованной дисплазии соединительной ткани.

Биомеханическая теория

Ускоренный рост передней колонны. Еще в 1996 г. Murray et al. [87] выявили, что при ИС отмечается увеличение передней колонны позвоночника относительно задней. Несовпадение между ростом передних и задних элементов тел позвонков, а также ростом тел позвонков и их задних элементов приводит, в первую очередь, к грудному гипокифозу. Повышенное давление на эпифизарную пластинку позвонка замедляет ее рост, тогда как пониженное – ускоряет. Теория предпо-

лагает, что на вогнутой стороне дуги эпифизарные пластины испытывают аномально высокое давление, что приводит к снижению темпа роста, тогда как на выпуклой – давление меньше, что приводит к ускоренному росту [88]. Shi et al. [89] подтвердили данную модель экспериментально и предположили, что увеличение передней опорной колонны при ИС может быть вторичным, поскольку у модели с предварительно установленным гипокифозом при исследовании сколиоз не развился. Теорию ускоренного роста передней опорной колонны подтвердила и модель развития гипокифотической деформации позвоночника с передней сдерживающей полосой, имитирующей сокращение передних мышц и связок, даже без предусмотренной лево-правой асимметрии, вызвавшей формирование деформации во фронтальной плоскости [90].

Guo et al. [91] выявили, что энхондральное окостенение тел позвонков у пациентов с юношеским ИС является основным типом окостенения и происходит быстрее, чем мембранозное (эндесмальное) окостенение ножек, что объясняет принцип теории ускоренного роста передней опорной колонны при ИС.

Клиновидность межпозвонковых дисков (МПД). Часть авторов отмечает, что рост и формирование МПД может играть главенствующую роль в формировании ИС. Will et al. [92] и Brink et al. [93] выявили при юношеском ИС в начале скачка роста более выраженную клиновидность межпозвонковых дисков, чем клиновидность тел.

Грудная клетка и конечности. Помимо трехмерных изменений в позвоночнике, ИС имеет отклонения в позиционировании и биомеханике других сегментов (плеч, лопаток, таза), что может быть следствием или первоначальным пусковым механизмом деформации позвоночника. Так, асимметрия длины ребер может являться вторичным изменением [94], либо асимметрия развития грудной клетки может способствовать развитию ИС [95]. В характере кривой при юношеском ИС могут играть роль

леворукость и особенности расположения органов грудной клетки [96]. Те же авторы предположили, что праворукость связана с более сильными мышцами правой половины спины, что может вызывать выпуклость с правой стороны.

Гормональная теория

Мелатонин и кальмодулин. Изменения в обмене мелатонина могут вести к дисбалансу клеточной пролиферации и дифференцировки в различных типах клеток, что нарушает нормальное формирование костной массы и может вызвать развитие ИС [97–101]. Вопрос о том, является ли дефицит мелатонина причиной развития юношеского ИС, остается спорным, так как исследования уровня этого гормона в сыворотке крови демонстрируют совершенно противоположные результаты [102, 103].

Первые исследования мелатонина и его предполагаемого влияния на развитие ИС проводились с 1995 г. на цыплятах [104, 105], крысах [106] и кроликах. Экспериментальная пинеалэктомия у животных привела к развитию сколиоза [107].

Pinchuk et al. [108] предположили, что причиной сколиоза может быть нарушение биоритма секреции в результате дисбаланса активности супрахиазмального ядра/шишковидной железы, а не дефицит мелатонина. Вместе с тем при исследовании образцов костной ткани, взятых при операциях на позвоночнике у пациентов с ИС, были выявлены нарушения сигнализации мелатонина в культурах остеобластов [109].

При исследовании уровня мелатонина в крови у пациентов с ИС получены как отрицательные [110, 111], так и положительные результаты [112], что может быть связано с полиморфизмом заболевания. В китайской популяции пациентов с ИС выявлены мутации, возможно, связанные с нарушением обмена мелатонина [100, 113], в то время как в других исследованиях никаких потенциально значимых мутаций не выявлено [114, 115].

Koyama et al. [116] показали, что мелатонин участвует в стимулиро-

вании пролиферации костных клеток и синтезе коллагена I типа в остеocyтах и ингибировании резорбции костной ткани за счет подавления RANKL-опосредованных остеокластов.

Кальмодулин является кальций-связывающим протеином, регулирующим актин-миозиновый комплекс, связанный с процессом сокращения скелетной мускулатуры и агрегации тромбоцитов. Кальмодулин регулирует функцию мышц и образование костей, участвует в различных системах метаболизма в качестве вторичного мессенджера, он широко экспрессируется в различных клетках и принимает участие в сократительной системе клеток, а также является ингибитором мелатонина [97, 113]. Несколько исследований выявили повышенную концентрацию кальмодулина в тромбоцитах у пациентов с юношеским ИС [117]. Кроме того, обнаружен его дисбаланс в параспинальных мышцах у пациентов с юношеским ИС [118], а также снижение уровня кальмодулина после спондилодеза позвоночника [119].

В исследовании случай-контроль показана связь уровня и формы деформации позвоночника с разными подтипами гена кальмодулина [20].

Лептин. Лептин влияет на работу нервной системы (центральная функция лептина), а также напрямую на костную систему (периферическая функция). В конечном счете, лептин – это гормон, который принимает участие в регуляции образования костей, его выработка регулируется ядрами гипоталамуса и симпатической нервной системой [120]. Он в основном секретируется адипоцитами, а рецептор лептина (OB-R) обнаружен в хондроцитах и остеобластах. Лептин регулирует остеогенную дифференцировку стволовых клеток костного мозга и функцию хондроцитов, непосредственно связываясь с OB-рецептором [121].

У пациентов с юношеским ИС обнаружено снижение уровня циркулирующего лептина, что, как полагают, может быть связано с более низким индексом массы тела (ИМТ) и плотностью костной ткани [122]. Вместе

с тем изменение уровня циркулирующего лептина при юношеском ИС может быть вторичным, вызванным низкой способностью к адипогенезу, что является результатом их меньшего накопления жира [37]. Исследование уровня лептина и его растворимых рецепторов (OB-R) у девочек с юношеским ИС в сравнении со здоровыми девочками показало, что более низкая масса тела у девочек со сколиозом была обусловлена как более низкой массой скелетных мышц, так и более низким содержанием жира в организме. Измененная биодоступность лептина также существует у девочек с юношеским ИС и может привести к снижению массы тела [123]. Гипочувствительность к нему является правдоподобным объяснением аномально низкой минеральной плотности костной ткани, наблюдаемой у пациентов с ИС [124].

Wang et al. [121] обнаружил более низкую экспрессию мембранных лептиновых рецепторов в клетках хондроцитов фасеточных суставов пациентов с юношеским ИС.

Низкий ИМТ может быть напрямую связан с низким уровнем лептина, а у пациентов с ИС он, как правило, ниже, чем в среднем. Является ли первопричиной низкой массы тела и снижения уровня жира накопления низкий уровень лептина или связь обратная? Ответ на этот вопрос пока не ясен. Вероятно, у пациентов с ИС наблюдается более высокая утилизация лептина, вызванная более высоким уровнем растворимого рецептора лептина (OB-R). Кроме того, по мере снижения ИМТ у пациентов с ИС уменьшается содержание жира, что, вероятно, приводит к снижению секреции лептина. Хотя инициирующий фактор для более низких уровней лептина и более низкого ИМТ при ИС неясен, эффекты, по-видимому, опосредованы повышением утилизации лептина, снижением секреции и аномальной передачей сигналов вниз по течению в путях лептина [37].

Половые гормоны. Известно, что ИС чаще встречается у женщин, чем у мужчин [12]. Эстроген выполняет множество

функций, а его недостаток приводит к дефициту созревания костей, что может в дальнейшем привести к развитию ИС. Эстрогены влияют на ремоделирование и рост костной ткани, взаимодействуя с факторами, модулирующими рост костей, их биомеханику и структуру.

Эстрогены подавляют выработку цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1), активатор рецептора лиганда ядерного фактора В (RANKL) из иммунных клеток и остеобластов, усиливают пролиферацию остеобластов, уменьшают апоптоз остеобластов и остеоцитов и индуцируют апоптоз остеокластов.

Kulis et al. [125] обследовали пациенток с ИС до и после наступления менархе, группой контроля были девочки без деформации позвоночника. В основной группе до менархе были снижены уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола, уровни прогестерона, эстрогена и эстриола были выше, а концентрации эстрогена и эстриола были в норме, также в этой группе были более высокие уровни RANKL (гликопротеин суперсемейства TNF, продуцируемый клетками остеобластической линии и активированными Т-лимфоцитами), остеокальцина и щелочной фосфатазы, причем эти показатели были значительно выше в группе девочек после наступления менархе. Концентрации ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона у девочек с ИС после наступления менархе были ниже, эстрогена – несколько ниже, а эстриол – в норме.

Реакция клеток на эстроген у пациенток с ИС изменена и может приводить к задержке менархе и остеопении. Рецепторы эстрогена могут влиять на реакцию участков роста позвонков на нагрузку, что сказывается на формировании кости. Также эстрогены влияют на работу других гормонов, например, мелатонин и эстроген имеют противоположное воздействие на регуляцию уровня цАМФ в клетках, а кальмодулин, в свою очередь, может влиять на работу эстрогена в сигнальных путях [126, 127].

Гормон роста. Гормон роста (СТГ) регулирует общий рост организма, изменения в его секреции и работе могут влиять на рост скелета. Еще Willner et al. [128] установили более высокую секрецию гормона роста у девочек-подростков с ИС, чем у здоровых сверстниц. Yang et al. [129] и Zhuang et al. [130] идентифицировали генные полиморфизмы рецепторов СТГ у пациентов с юношеским ИС, которые были связаны с более высокой концентрацией СТГ в крови и низкой костной массой.

Park et al. [131] обнаружили, что лечение гормоном роста у пациентов с ИС не повлияло на его прогрессирование, а в группе детей, ранее не имеющих ИС, в ходе лечения гормоном роста по поводу идиопатической задержки роста сколиоз *de novo* возник у 3,7 %. Однако Day et al. [132] получили данные, расходящиеся с этими результатами.

Противоречивые данные объясняются тем, что у пациентов, получающих лечение гормоном роста, вероятно, были синдромы, при которых наличие сколиоза встречается чаще, чем в сопоставимой по возрасту популяции. Так, при синдроме Тернера распространенность сколиоза достигает 28,8 % [132].

Благодаря генетическим исследованиям можно сделать вывод, что изменения рецепторов СТГ могут играть более важную роль, чем изменения его секреции или структуры. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить конкретную роль СТГ и взаимодействия между СТГ и другими гормонами.

Биохимическая теория

Минеральный метаболизм костной ткани. Снижение массы костной ткани (osteopenia) у пациентов с юношеским ИС подтверждено многочисленными исследованиями. Osteopenia теоретически может приводить к появлению и прогрессированию искривления. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и осте-

олиз, играющая важную роль в костном метаболизме. Suh et al. [133] обнаружили относительное увеличение концентрации активатора рецептора лиганда ядерного фактора-κВ (RANKL) по сравнению с остеопротегерином (OPG), а также низкую костную массу позвонков и шейки бедра. В свою очередь, Zhou et al. [134] выявили повышенную экспрессию RANKL не только в сыворотке, но и в остеобластах.

Eun et al. [135] подтвердили, что ген OPG и ген IL-6, который был геном-кандидатом остеопении, имеют полиморфизмы у пациентов с юношеским ИС и могут быть связаны с развитием деформации. Wang et al. [136] обнаружили снижение в остеобластах пациентов с юношеским ИС экспрессии RUNX2 – важного фактора транскрипции, регулирующего дифференцировку остеобластов и формирование скелета, что коррелирует со снижением костной массы в позвоночнике и шейке бедра. Используя моделирование методом конечных элементов, удалось подтвердить, что остеопения на вогнутой стороне при грудном сколиозе может изменить структуру кости, в том числе строение суставов, их регулярный рост, и вызвать прогрессирование деформации.

Обмен жиров и белков. Нарушенный метаболизм липидов сыворотки, обнаруженный у пациентов с юношеским ИС [138], касается глицерофосфолипидов, глицеролипидов и эфиров жирных кислот. Метаболизм липидов связан с различными видами гормонов и регуляторных систем, поэтому, вероятнее всего, данные изменения являются вторичными.

Строение межпозвонкового диска. Биохимические процессы могут вызывать гистологические изменения дисков, которые, в свою очередь, могут вызывать биомеханические изменения, что может привести к возникновению или прогрессированию сколиоза. Ghosh et al. [139] отметили патологическое распределение гликозаминогликанов в сколиотических позвонковых дисках, концентрация которых первоначально должна быть самой высокой в студенистом ядре.

Установлено увеличение количества коллагена типов I и II на выпуклой стороне дисков по сравнению с вогнутой стороной [140].

Эволюционная теория

Исследование большой выборки скелетов обезьян не выявило ни одного случая сколиоза у шимпанзе или горилл [141]. Это может быть связано с различием в анатомии, поскольку у них, по сравнению с людьми, более короткий и менее подвижный поясничный отдел позвоночника, они реже передвигаются на двух конечностях.

Теория влияния окружающей среды и образа жизни

Питание и экология. Взаимодействие генов и рациона питания наблюдалось во многих аспектах развития роста, наиболее глубоко – в подростковом возрасте в период полового созревания. Golding [142] обратил внимание на внезапный рост заболеваемости ИС на Ямайке после 1965 г., в том числе уделив внимание эндокринным добавкам, которые начали использовать для стимулирования роста скота.

Метилирование ДНК и эпигенетические факторы считаются основным механизмом, лежащим в основе этих изменений, поскольку эти эпигенетические факторы могут вызывать генетическую предрасположенность. В частности, пищевые компоненты, которые, как предполагается, играют определенную роль, включают в себя биоактивные полифенолы, цинк, селен и витамины А и Д [143].

Yang et al. [144] выдвинули гипотезу о том, что высокое содержание селена в окружающей среде может вызвать дискоординацию роста позвоночника и костей, чрезмерный рост позвоночника по отношению к спинному мозгу (скрытый синдром фиксированного спинного мозга), все это, в свою очередь, может вызвать сколиоз. Данное предположение связано с тем, что у рыбок гуппи развилась S-образная деформация в среде с высоким содержанием селена.

Когортное исследование Ji et al. [145] подтвердило, что высокий уро-

вень селена в значительной степени связан с заболеваемостью юношеским ИС, в то время как низкий уровень не имел значимой корреляции.

Считается, что существует связь между ИС и нервной анорексией. Коррекция питания может отсрочить прогрессирование деформации позвоночника [143].

Обнаружены различия в микробиомах кишечника у пациентов с юношеским ИС и без него. Микробиом может влиять на белковый состав плазмы крови, а обилие фекальных превотелл положительно коррелирует с углами Cobb у пациентов с юношеским ИС [146].

Витамин Д и его метаболиты играют ключевую роль в костном обмене и фосфорно-кальциевом гомеостазе, влияют на рост и дифференцировку клеток в различных органах-мишенях. Также он является лигандом для ядерного рецептора, кодируемого геном VDR, являющегося, в свою очередь, регулятором активности многих генов-мишеней путем его взаимодействия со специфическими последовательностями ДНК в промоторных областях этих генов. Дефицит витамина Д или его недостаточность могут влиять на развитие юношеского ИС через различные механизмы [147, 148, 150].

Витамин Д коррелирует с метаболизмом кальция, кроме того, может влиять на регуляцию фиброза и постуральный контроль, что может привести к развитию юношеского ИС [147]. Возможно, он взаимодействует с эстрогеном, мелатонином и лептином, влияя на плотность костной ткани [147].

Дети могут страдать от недостаточного уровня витамина Д по различным причинам: например, в холодное время года из-за уменьшения инсоляции [149]. По данным Mithal et al. [149], средний уровень витамина Д у детей составил 16,6 нг/мл, в то время как Balioglu et al. [150] самый низкий уровень (14,41 нг/мл) отметили у пациентов с юношеским ИС в зимний период. Данная разница может быть связана с географическим местом проведения исследования.

Рецептор витамина Д (VDR) является еще одной точкой исследования метаболизма витамина Д. Недостаток витамина Д оказывает воздействие на модуляцию нейротрансмиттеров головного мозга, таких как ацетилхолин и катехоламины, и нарушает сигнальные пути витамина D-VDR, что приводит к нарушению двигательной активности, к ухудшению баланса и контроля осанки у мышей с низким уровнем витамина Д [151, 152]. Были обнаружены ассоциации между риском развития ИС и полиморфизмами генов рецепторов витамина Д (VDR) [21, 153]. До сих пор это остается спорным: способствует ли полиморфизм гена VDR развитию юношеского ИС? Есть исследования, не подтвердившие эту теорию [154].

McMaster et al. [155] предположили, что хлороформ, образующийся в бассейнах с подогревом, оказывает нейротоксическое действие, вызывая развитие юношеского ИС. У взрослых здоровых пловцов были выявлены циркулирующие нейротоксины, среди которых были обнаружены хлороформ, бромдихлорметан, дибромохлорметан и бромформ, а также хлорид циана и дихлорацетонитрил. Замечено, что у здоровых подростков, занимавшихся в крытых бассейнах с подогревом, а также у младенцев отмечается вертикальная асимметрия остистых отростков [156].

Физическая активность. Физические нагрузки с разными тренировочными стратегиями могут давать разные результаты при ИС. ИС встречается реже среди девочек, которые занимаются танцами, а также среди подростков, увлекающихся гимнастикой, каратэ, верховой ездой, конькобежным спортом. Не было статистически значимой связи с предыдущими регулярными занятиями футболом или хоккеем. При начале плавания в возрасте до года, в сравнении с тем, кто бассейнов в данном возрасте не посещал, ИС встречался в 8 раз чаще [157], объяснение данной гипотезы представлено выше. Watanabe et al. [158] выявили,

что вероятность развития ИС возрастала по мере увеличения частоты тренировок ребенка классическим балетом, а также от продолжительности занятий балетом.

Заключение

Единый термин «идиопатический сколиоз», вероятнее всего, объединяет под собой ряд заболеваний с различными этиопатогенетическими механизмами развития. Наиболее популярная в настоящее время гипотеза состоит в том, что единого гена, отве-

чающего за формирование сколиоза, нет, вероятнее всего, ИС – полигенное наследование, механизмы развития которого запускаются эпигенетическими факторами.

Такие причины развития, как дефекты костной и мышечной тканей, патология центральной нервной системы, нарушение биомеханики, гормональные и биохимические отклонения могут иметь главенствующую роль в некоторых случаях развития ИС.

Генетическая и нейрогенная теории, теория дефекта костной и мышечной тканей, биомеханическая, гормональ-

ная и биохимическая, эволюционная теория, теория влияния окружающей среды и образа жизни тесно связаны друг с другом и пересекаются во многих ключевых моментах.

Поиск этиологического фактора и изучение факторов, играющих роль в прогрессировании ИС, будут сохранять актуальность как с научной, так и с клинической точек зрения.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Giampietro PF, Pourquie O, Raggio C, Ikegawa S, Turnpenny PD, Gray R, Dunwoodie SL, Gurnett CA, Alman B, Cheung K, Kusumi K, Hadley-Miller N, Wise CA. Summary of the first inaugural joint meeting of the International Consortium for scoliosis genetics and the International Consortium for vertebral anomalies and scoliosis, March 16–18, 2017, Dallas, Texas. Am J Med Genet A. 2018;176:253–256. DOI: 10.1002/ajmg.a.38550.
- Hengwei F, Zifang H, Qifei W, Weiqing T, Nali D, Ping Y, Junlin Y. Prevalence of idiopathic scoliosis in chinese schoolchildren: a large, population-based study. Spine. 2016;41:259–264. DOI: 10.1097/brs.0000000000001197.
- Balsano M, Negri S. Natural course and classification of idiopathic scoliosis. In: Spine Surgery, ed. by B. Meyer, M. Rauschmann. Springer, Cham. 2019:141–148. DOI: 10.1007/978-3-319-98875-7_19.
- Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. Dtsch Arztebl Int. 2010;107:875–883. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0875.
- Ogura Y, Matsumoto M, Ikegawa S, Watanabe K. Epigenetics for curve progression of adolescent idiopathic scoliosis. EBioMedicine. 2018;37:36–37. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.015.
- Gao A, Li JY, Shao R, Wu TX, Wang YQ, Liu XG, Yu M. Schroth exercises improve health-related quality of life and radiographic parameters in adolescent idiopathic scoliosis patients. Chin Med J (Engl). 2021;134:2589–2596. DOI: 10.1097/cm9.0000000000001799.
- Latalski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latalska M, Krober M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. Arch Orthop Trauma Surg. 2017;137:1327–1333. DOI: 10.1007/s00402-017-2756-1.
- Galton F. The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture. Fraser's Magazine. 1875;12:566–576.
- Simony A, Carreon LY, Jmark KH, Kyvik KO, Andersen MO. Concordance rates of adolescent idiopathic scoliosis in a Danish twin population. Spine. 2016;41:1503–1507. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001681.
- Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. Spine. 2006;31:679–681. DOI: 10.1097/01.brs.0000202527.25356.90.
- Dausset J, Cann H, Cohen D, Lathrop M, Lalouel JM, White R. Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH): collaborative genetic mapping of the human genome. Genomics. 1990;6:575–577. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90491-c.
- Justice CM, Miller NH, Marosy B, Zhang J, Wilson AF. Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus. Spine. 2003;28:589–594. DOI: 10.1097/01.BRS.0000049940.39801.E6.
- Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, Chettier R. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: a study of extended families in Utah. Am J Med Genet A. 2010;152:1178–1188. DOI: 10.1002/ajmg.a.33145.
- Gao W, Chen C, Zhou T, Yang S, Gao B, Zhou H, Lian C, Wu Z, Qiu X, Yang X, Alattar E, Liu W, Su D, Sun S, Chen Y, Cheung KMC, Song Y, Luk KKD, Chan D, Sham PC, Xing C, Khor CC, Liu G, Yang J, Deng Y, Hao D, Huang D, Li QZ, Xu C, Su P. Rare coding variants in MAPK7 predispose to adolescent idiopathic scoliosis. Hum Mutat. 2017;38:1500–1510. DOI: 10.1002/humu.23296.
- Sadat-Ali M, Al-Omran AS, Al-Othman AA. Genetic markers for idiopathic scoliosis on chromosome 19p 13.3 among Saudi Arabian girls: a pilot study. Indian J Hum Genet. 2011;17:13–16. DOI: 10.4103/0971-6866.82187.
- Ogura Y, Kou I, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S. [Genome-wide association study for adolescent idiopathic scoliosis]. Clin Calcium. 2016;26:553–560.
- Zhang H, Zhao S, Zhao Z, Tang L, Guo Q, Liu S, Chen L. The association of rs1149048 polymorphism in matrilin-1 (MATN1) gene with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2014;41:2543–2549. DOI: 10.1007/s11033-014-3112-y.
- Zhao L, Roffey DM, Chen S. Association between the estrogen receptor beta (ESR2) rs1256120 single nucleotide polymorphism and adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. Spine. 2017;42:871–878. DOI: 10.1097/brs.0000000000001932.
- Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, Szecsenyi A, Almos PZ, Rasko I, Illes T. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 2011;36:E123–E130. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318a511b0e.
- Zhao D, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Wu ZH, Wang H. Association of calmodulin1 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. Orthop Surg. 2009;1:58–65. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2008.00011.x.
- Xia CW, Qiu Y, Sun X, Qiu XS, Wang SF, Zhu ZZ, Zhu F. [Vitamin D receptor gene polymorphisms in female adolescent idiopathic scoliosis patients]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007;87:1465–1469.
- Li J, Yang Z, Yu M. Association study of single nucleotide polymorphism in tryptophan hydroxylase 1 gene with adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100:e23733. DOI: 10.1097/md.00000000000023733.
- Buchan JG, Alvarado DM, Haller GE, Cruchaga C, Harms MB, Zhang T, Willing MC, Grange DK, Braverman AC, Miller NH, Morcuende JA, Tang NL, Lam TP, Ng BK, Cheng JC, Dobbs MB, Gurnett CA. Rare variants in FBN1 and

- FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet.* 2014;23:5271–5282. DOI: 10.1093/hmg/ddu224.
24. Liu B, Zhao S, Liu L, Du H, Zhao H, Wang S, Niu Y, Li X, Qiu G, Wu Z, Zhang TJ, Wu N. Aberrant interaction between mutated ADAMTSL2 and LTPB4 is associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Gene.* 2022;814:146126. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146126.
 25. Xu E, Shao W, Jiang H, Lin T, Gao R, Zhou X. A genetic variant in GPR126 causing a decreased inclusion of exon 6 is associated with cartilage development in adolescent idiopathic scoliosis population. *Biomed Res Int.* 2019;2019:4678969. DOI: 10.1155/2019/4678969.
 26. Liu G, Liu S, Li X, Chen J, Chen W, Zuo Y, Liu J, Niu Y, Lin M, Zhao S, Long B, Zhao Y, Ye Y, Zhang J, Shen J, Qiu G, Wu Z, Wu N. Genetic polymorphisms of PAX1 are functionally associated with different PUMC types of adolescent idiopathic scoliosis in a northern Chinese Han population. *Gene.* 2019;688:215–220. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.013.
 27. Nikolova S, Dikova M, Dikov D, Djerov A, Savov A, Kremensky I, Loukanov A. Positive association between TGFBI gene and susceptibility to idiopathic scoliosis in Bulgarian population. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018;2018:6836092. DOI: 10.1155/2018/6836092.
 28. Mao S, Xu L, Zhu Z, Qian B, Qiao J, Yi L, Qiu Y. Association between genetic determinants of peak height velocity during puberty and predisposition to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2013;38:1034–1039. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318287fcfd.
 29. Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, Wu WF, Liu Z, Qiu Y. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:181. DOI: 10.1186/1471-2474-13-181.
 30. Hassan A, Parent S, Mathieu H, Zaouter C, Molidperee S, Bagu ET, Barchi S, Villemure I, Patten SA, Moldovan F. Adolescent idiopathic scoliosis associated POC5 mutation impairs cell cycle, cilia length and centrosome protein interactions. *PLoS One.* 2019;14:e0213269. DOI: 10.1371/journal.pone.0213269.
 31. Xu L, Xia C, Sun W, Qin X, Qiu Y, Zhu Z. Genetic polymorphism of NUCKS1 is associated with the susceptibility of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2017;42:1629–1634. DOI: 10.1097/brs.0000000000002167.
 32. Fadzani M, Bettany-Salnikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: past and present. *Open Orthop J.* 2017;11:1466–1489. DOI: 10.2174/1874325001711011466.
 33. Fendri K, Patten SA, Kaufman GN, Zaouter C, Parent S, Grimard G, Ederly P, Moldovan F. Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Eur Spine J.* 2013;22:1300–1311. DOI: 10.1007/s00586-013-2728-2.
 34. Burwell RG, Dangerfield PH, Moulton A, Grivas TB. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS), environment, exposome and epigenetics: a molecular perspective of postnatal normal spinal growth and the etiopathogenesis of AIS with consideration of a network approach and possible implications for medical therapy. *Scoliosis.* 2011;6:26. DOI: 10.1186/1748-7161-6-26.
 35. Mao SH, Qian BP, Shi B, Zhu ZZ, Qiu Y. Quantitative evaluation of the relationship between COMP promoter methylation and the susceptibility and curve progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2018;27:272–277. DOI: 10.1007/s00586-017-5309-y.
 36. Meng Y, Lin T, Liang S, Gao R, Jiang H, Shao W, Yang F, Zhou X. Value of DNA methylation in predicting curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *EBioMedicine.* 2018;36:489–496. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.014.
 37. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang I, Sharma S, Su P, Huang D. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to Leptin in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *PLoS One.* 2012;7:e36648. DOI: 10.1371/journal.pone.0036648.
 38. Park WW, Suh KT, Kim JI, Kim SJ, Lee JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009;18:1920–1926. DOI: 10.1007/s00586-009-1129-z.
 39. Tahvildari BP, Erfani MA, Nouraei H, Sadeghian M. Evaluation of bone mineral status in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Surg.* 2014;6:180–184. DOI: 10.4055/cios.2014.6.2.180.
 40. Cheng JC, Qin L, Cheung CS, Sher AH, Lee KM, Ng SW, Guo X. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1587–1595. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1587.
 41. Zhuang Q, Li J, Wu Z, Zhang J, Sun W, Li T, Yan Y, Jiang Y, Zhao RC, Qui G. Differential proteome analysis of bone marrow mesenchymal stem cells from adolescent idiopathic scoliosis patients. *PLoS One.* 2011;6:e18834. DOI: 10.1371/journal.pone.0018834.
 42. Zhuang Q, Mao W, Xu P, Li H, Sun Z, Li S, Qiu G, Li J, Zhang J. Identification of differential genes expression profiles and pathways of bone marrow mesenchymal stem cells of adolescent idiopathic scoliosis patients by microarray and integrated gene network analysis. *Spine.* 2016;41:840–855. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001394.
 43. Chen C, Xu C, Zhou T, Gao B, Zhou H, Chen C, Zhang C, Huang D, Su P. Abnormal osteogenic and chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from patients with adolescent idiopathic scoliosis in response to melatonin. *Mol Med Rep.* 2016;14:1201–1209. DOI: 10.3892/mmr.2016.5384.
 44. Wang Q, Yang J, Lin X, Huang Z, Xie C, Fan H. Spot14R expression may be involved in MSC adipogenic differentiation in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Mol Med Rep.* 2016;13:4636–4642. DOI: 10.3892/mmr.2016.5109.
 45. Zhou T, Chen C, Xu C, Zhou H, Gao B, Su D, Liao Z, Li Y, Yang S, Su P. Mutant MAPK7-induced idiopathic scoliosis is linked to impaired osteogenesis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48:880–890. DOI: 10.1159/000491956.
 46. Xu E, Lin T, Jiang H, Ji Z, Shao W, Meng Y, Gao R, Zhou X. Asymmetric expression of GPR126 in the convex/concave side of the spine is associated with spinal skeletal malformation in adolescent idiopathic scoliosis population. *Eur Spine J.* 2019;28:1977–1986. DOI: 10.1007/s00586-019-06001-5.
 47. Zhuang Q, Ye B, Hui S, Du Y, Zhao RC, Li J, Wu Z, Li N, Zhang Y, Li H, Wang S, Yang Y, Li S, Zhao H, Fan Z, Qiu G, Zhang J. Long noncoding RNA lncAIS down-regulation in mesenchymal stem cells is implicated in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Cell Death Differ.* 2019;26:1700–1715. DOI: 10.1038/s41418-018-0240-2.
 48. Hui S, Yang Y, Li J, Li N, Xu P, Li H, Zhang Y, Wang S, Lin G, Li S, Qiu G, Zhao RC, Zhang J, Zhuang Q. Differential miRNAs profile and bioinformatics analyses in bone marrow mesenchymal stem cells from adolescent idiopathic scoliosis patients. *Spine J.* 2019;19:1584–1596. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.05.003.
 49. Shi L, Wang D, Chu WC, Burwell RG, Freeman BJ, Heng PA, Cheng JC. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1302–1307. DOI: 10.3174/ajnr.A1577.
 50. Wang D, Shi L, Chu WC, Burwell RG, Cheng JC, Ahuja AT. Abnormal cerebral cortical thinning pattern in adolescent girls with idiopathic scoliosis. *Neuroimage.* 2012;59:935–942. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.097.
 51. Liu T, Chu WC, Young G, Li K, Yeung BH, Guo L, Man GC, Lam WW, Wong ST, Cheng JC. MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: neurological manifestation of a systemic disease. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:732–736. DOI: 10.1002/jmri.21321.
 52. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю., Бекшаев С.С., Святогор И.А., Пинчук О.Д., Бумакова С.А., Павлова В.Б., Рыбка Д.О. К вопросу об этиопатогенезе идиопатического сколиоза // Хирургия позвоночника. 2006. № 4. С. 18–25. [Dudin MG, Pinchuk DYU, Bekshaev SS, Svyatogor IA, Pinchuk OD, Bumakova SA, Pavlova VB, Ryb-

- ka DO. On etiopathogenesis of idiopathic scoliosis. *Hir. Pozvonoc.* 2006;(4):18–25. DOI: 10.14531/ss2006.4.18-25.
53. Geissele AE, Kransdorf MJ, Geyer CA, Jelinek JS, Van Dam BE. Magnetic resonance imaging of the brain stem in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1991;16:761–763. DOI: 10.1097/00007632-199107000-00013.
 54. Chu WC, Man GC, Lam WW, Yeung BH, Chau WW, Ng BK, Lam TP, Lee KM, Cheng JC. A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2007;32:1667–1674. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318074d539.
 55. Lee RK, Griffith JF, Leung JH, Chu WC, Lam TP, Ng BK, Cheng JC. Effect of upright position on tonsillar level in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Radiol.* 2015;25:2397–2402. DOI: 10.1007/s00330-015-3597-3.
 56. Shi L, Wang D, Hui SC, Tong MC, Cheng JC, Chu WC. Volumetric changes in cerebellar regions in adolescent idiopathic scoliosis compared with healthy controls. *Spine J.* 2013;13:1904–1911. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.06.045.
 57. Chau WW, Chu WC, Lam TP, Ng BK, Fu LL, Cheng JC. Anatomical origin of abnormal somatosensory-evoked potential (SEP) in adolescent idiopathic scoliosis with different curve severity and correlation with cerebellar tonsillar level determined by MRI. *Spine.* 2016;41:E598–E604. DOI: 10.1097/brs.0000000000001345.
 58. Lee JS, Kim SJ, Suh KT, Kim IJ, Kim YK. Adolescent idiopathic scoliosis may not be associated with brain abnormalities. *Acta Radiol.* 2009;50:941–946. DOI: 10.1080/02841850903104161.
 59. Sun X, Chu WC, Cheng JC, Zhu F, Zhu Z, Yu Y, Wang B, Qiu Y. Do adolescents with a severe idiopathic scoliosis have higher locations of the conus medullaris than healthy adolescents? *J Pediatr Orthop.* 2008;28:669–673. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181834afa.
 60. Chu WC, Lam WW, Chan YL, Ng BK, Lam TP, Lee KM, Guo X, Cheng JC. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis: study with multiplanar reformat magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential. *Spine.* 2006;31:E19–E25. DOI: 10.1097/01.brs.0000193892.20764.51.
 61. Byl NN, Holland S, Jurek A, Hu SS. Postural imbalance and vibratory sensitivity in patients with idiopathic scoliosis: implications for treatment. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1997;26:60–68. DOI: 10.2519/jospt.1997.26.2.60.
 62. Lambert FM, Malinvaud D, Glaunes J, Bergot C, Straka H, Vidal PP. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from Xenopus. *J Neurosci.* 2009;29:12477–12483. DOI: 10.1523/jneurosci.2583-09.2009.
 63. Zeng W, Lui LM, Shi L, Wang D, Chu WC, Cheng JC, Hua J, Yau ST, Gu X. Shape analysis of vestibular systems in adolescent idiopathic scoliosis using geodesic spectra. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2010.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2010;13(Pt 3):538–546. DOI: 10.1007/978-3-642-15711-0_67.
 64. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint MA, Mallet JF, Moreau S, Quarck G. Lateral semicircular canal asymmetry in idiopathic scoliosis: an early link between biomechanical, hormonal and neurosensory theories? *PLoS One.* 2015;10:e0131120. DOI: 10.1371/journal.pone.0131120.
 65. Antoniadou N, Hatzitaki V, Stavridis S, Samoladas E. Verticality perception reveals a vestibular deficit in adolescents with idiopathic scoliosis. *Exp Brain Res.* 2018;236:1725–1734. DOI: 10.1007/s00221-018-5256-9.
 66. Catanzariti JF, Agnani O, Guyot MA, Wlodyka-Demaille S, Kheniouli H, Donze C. Does adolescent idiopathic scoliosis relate to vestibular disorders? A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57:465–479. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.04.003.
 67. Wang ZW, Lee WY, Lam TP, Yip BH, Yu FW, Yu WS, Zhu F, Ng BK, Qiu Y, Cheng JC. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2017;26:1586–1594. DOI: 10.1007/s00586-016-4422-7.
 68. Burner WL 3rd, Badger VM, Sherman FC. Osteoporosis and acquired back deformities. *J Pediatr Orthop.* 1982;2:383–385. DOI: 10.1097/01241398-198210000-00006.
 69. Hung VWY, Qin L, Cheung CSK, Lam TP, Ng BKW, Tse YK, Guo X, Lee KM, Cheng JCY. Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2709–2716. DOI: 10.2106/jbjs.D.02782.
 70. Sarioglu O, Gezer S, Sarioglu FC, Koremezli N, Kara T, Akcali O, Ozaksoy D, Balci A. Evaluation of vertebral bone mineral density in scoliosis by using quantitative computed tomography. *Pol J Radiol.* 2019;84:e131–e135. DOI: 10.5114/pjr.2019.84060.
 71. Копылов В.С., Потапов В.Э., Горбунов А.В., Сорокинов В.А. Структурные изменения позвоночника при выраженных формах сколиоза // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 4–1. С. 99–102. [Kopylov VS, Potapov VE, Gorbunov AV, Sorokovikov VA. Structural changes in spine at the apparent forms of scoliosis. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS.* M2011;(4–1):99–102].
 72. Хотим О., Сычевский Л., Аносов В. Остеопения как фактор риска развития и прогрессирования сколиоза у детей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Т. 15. № 2. С. 176–180. [Khotim O, Sychevsky L, Anosov V. Osteopenia as a risk factor of development and progression of scoliosis in children. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2017;15(2):176–180].
 73. Tanabe H, Aota Y, Nakamura N, Saito T. A histomorphometric study of the cancellous spinal process bone in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2017;26:1600–1609. DOI: 10.1007/s00586-017-4974-1.
 74. Зайдман А.М., Садовой М.А., Строкова Е.Л. Сколиотическая болезнь: 50-летний опыт исследований // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37. № 6. С. 76–85. [Zaydman AM, Sadovoy MA, Strokova EL. Scoliosis; a 50-year experience of research. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2017;37(6):76–85].
 75. Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Киселева Е.В., Агеева Т.А., Сульдина Л.А., Струнов А.А., Шевченко А.И. Эктопическая локализация клеток нервного гребня – этиологический фактор сколиотической болезни // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12. № 4. С. 88–97. [Zaidman AM, Strokova EL, Kiselyova EV, Ageeva TA, Sulдина LA, Strunov AA, Shevchenko AI. Ectopic localization of neural crest cells: etiological factor of scoliosis. *Hir. Pozvonoc.* 2015;12(4):88–97]. DOI: 10.14531/ss2015.4.88-97.
 76. Wajchenberg M, Martins DE, Luciano RP, Puertas EB, Del Curto D, Schmidt B, Oliveira ABS, Faloppa F. Histochemical analysis of paraspinal rotator muscles from patients with adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study. *Medicine.* 2015;94:e598. DOI: 10.1097/md.0000000000000598.
 77. Shchurova E, Filimonova G, Ryabykh S. Magnitude of thoracic spine deformity affecting morphological characteristics of paraspinal muscles in patients with severe idiopathic scoliosis. *Genij Ortopedii.* 2021;27(1):68–73. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-68-73.
 78. Cheung J, Veldhuizen AG, Halberts JP, Sluiter WJ, Van Horn JR. Geometric and electromyographic assessments in the evaluation of curve progression in idiopathic scoliosis. *Spine.* 2006;31:322–329. DOI: 10.1097/01.brs.0000197155.68983.d8.
 79. Chwal a W, Koziana A, Kasperczyk T, Walaszek R, Plaszewski M. Electromyographic assessment of functional symmetry of paraspinal muscles during static exercises in adolescents with idiopathic scoliosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:573276. DOI: 10.1155/2014/573276.
 80. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazici M, Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2009;34:E659–E663. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318181a3c7a2.
 81. Wilson JM, Loenneke JP, Jo E, Wilson GJ, Zourdos MC, Kim JS. The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. *J Strength Cond Res.* 2012;26:1724–1729. DOI: 10.1519/JSC.0b013e318234eb6f.

82. Buchan JG, Alvarado DM, Haller GE, Cruchaga C, Harms MB, Zhang T, Willing MC, Grange DK, Braverman AC, Miller NH, Morcuende JA, Tang NL, Lam TP, Ng BK, Cheng JC, Dobbs MB, Gurnett CA. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet.* 2014;23:5271–5282. DOI: 10.1093/hmg/ddu224.
83. Nowak R, Kwiecien M, Tkacz M, Mazurek U. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling in paravertebral muscles in juvenile and adolescent idiopathic scoliosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:594287. DOI: 10.1155/2014/594287.
84. Sharma S, Londono D, Eckalbar WL, Gao X, Zhang D, Mauldin K, Ku I, Takahashi A, Matsumoto M, Kamiya N, Murphy KK, Cornelia R, Herring JA, Burns D, Ahituv N, Ikegawa S, Gordon D, Wise CA. A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females. *Nat Commun.* 2015;6:6452. DOI: 10.1038/ncomms7452.
85. Zhu Z, Tang NL, Xu L, Qin X, Mao S, Song Y, Liu L, Li F, Liu P, Yi L, Chang J, Jiang L, Ng BK, Shi B, Zhang W, Qiao J, Sun X, Qiu X, Wang Z, Wang F, Xie D, Chen L, Chen Z, Jin M, Han X, Hu Z, Zhang Z, Liu Z, Zhu F, Qian BP, Yu Y, Wang B, Lee KM, Lee WY, Lam TP, Qiu Y, Cheng JC. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Chinese girls. *Nat Commun.* 2015;6:8355. DOI: 10.1038/ncomms9355.
86. Черноземов В.Г., Дудин М.Г. Результаты комплексного обследования детей со сколиозами I–II степени, проживающих в регионе Европейского Севера России // Хирургия позвоночника. 2006. № 1. С. 39–43. [Chernozemov VG, Dudin MG. Results of complex examination of children with grade I–II scoliosis living in European North of Russia. *Hir. Pozvonoc.* 2006;(1):39–43].
87. Murray DW, Bulstrode CJ. The development of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 1996;5:251–257. DOI: 10.1007/bf00301328.
88. Stokes IA. Stature and growth compensation for spinal curvature. *Stud Health Technol Inform.* 2008;140:48–51.
89. Shi L, Wang D, Driscoll M, Villemure I, Chu WC, Cheng JC, Aubin CE. Biomechanical analysis and modeling of different vertebral growth patterns in adolescent idiopathic scoliosis and healthy subjects. *Scoliosis.* 2011;6:11. DOI: 10.1186/1748-7161-6-11.
90. Crijs TJ, Stadhouders A, Smit TH. Restrained differential growth: the initiating event of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine.* 2017;42:E726–E732. DOI: 10.1097/brs.0000000000001946.
91. Guo X, Chau WW, Chan YL, Cheng JC, Burwell RG, Dangerfield PH. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis—result of disproportionate endochondral-membranous bone growth? Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Eur Spine J.* 2005;14:862–873. DOI: 10.1007/s00586-005-1002-7.
92. Will RE, Stokes IA, Qiu X, Walker MR, Sanders JO. Cobb angle progression in adolescent scoliosis begins at the intervertebral disc. *Spine.* 2009;34:2782–2786. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c11853.
93. Brink RC, Schlosser TPC, Colo D, Vavrouch L, van Stralen M, Vincken KL, Malmqvist M, Kruij MC, Tropp H, Castelein RM. Anterior spinal overgrowth is the result of the scoliotic mechanism and is located in the disc. *Spine.* 2017;42:818–822. DOI: 10.1097/brs.0000000000001919.
94. Zhu F, Chu WC, Sun G, Zhu ZZ, Wang WJ, Cheng JC, Qiu Y. Rib length asymmetry in thoracic adolescent idiopathic scoliosis: is it primary or secondary? *Eur Spine J.* 2011;20:254–259. DOI: 10.1007/s00586-010-1637-x.
95. Chen B, Tan Q, Chen H, Luo F, Xu M, Zhao J, Liu P, Sun X, Su N, Zhang D, Fan W, Liu M, Huang H, Wang Z, Huang J, Zhang R, Li C, Li F, Ni Z, Du X, Jin M, Yang J, Xie Y, Chen L. Imbalanced development of anterior and posterior thorax is a causative factor triggering scoliosis. *J Orthop Translat.* 2019;17:103–111. DOI: 10.1016/j.jot.2018.12.001.
96. Yang ZD, Li M. There may be a same mechanism of the left-right handedness and left-right convex curve pattern of adolescent idiopathic scoliosis. *Med Hypotheses.* 2011;76:274–276. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.021.
97. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos.* 2010;2010:830231. DOI: 10.4061/2010/830231.
98. Yim AP, Yeung HY, Sun G, Lee KM, Ng TB, Lam TP, Ng BK, Qiu Y, Moreau A, Cheng JC. Abnormal skeletal growth in adolescent idiopathic scoliosis is associated with abnormal quantitative expression of melatonin receptor, MT2. *Int J Mol Sci.* 2013;14:6345–6358. DOI: 10.3390/ijms14036345.
99. Man GC, Wong JH, Wang WW, Sun GQ, Yeung BH, Ng TB, Lee SK, Ng BK, Qiu Y, Cheng JC. Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pineal Res.* 2011;50:395–402. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00857.x.
100. Yang P, Liu H, Lin J, Yang H. The association of rs4753426 polymorphism in the melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene and susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2015;18:419–431.
101. Wang WW, Man GC, Wong JH, Ng TB, Lee KM, Ng BK, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Abnormal response of the proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes to melatonin in adolescent idiopathic scoliosis. *Int J Mol Sci.* 2014;15:17100–17114. DOI: 10.3390/ijms150917100.
102. Sadat-Ali M, al-Habdan I, al-Othman A. Adolescent idiopathic scoliosis. Is low melatonin a cause? *Joint Bone Spine.* 2000;67:62–64.
103. Hilibrand AS, Blakemore LC, Loder RT, Greenfield ML, Farley FA, Hensinger RN, Hariharan M. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1996;21:1140–1146. DOI: 10.1097/00007632-199605150-00004.
104. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:134–138.
105. Kono H, Machida M, Saito M, Nishiwaki Y, Kato H, Hosogane N, Chiba K, Miyamoto T, Matsumoto M, Toyama Y. Mechanism of osteoporosis in adolescent idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized chickens. *J Pineal Res.* 2011;51:387–393. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00901.x.
106. Wu JZ, Wu WH, He LJ, Ke QF, Huang L, Dai ZS, Chen Y. Effect of melatonin and calmodulin in an idiopathic scoliosis model. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8460291. DOI: 10.1155/2016/8460291.
107. Man GC, Wang WW, Yim AP, Wong JH, Ng TB, Lam TP, Lee SK, Ng BK, Wang CC, Qiu Y, Cheng CY. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int J Mol Sci.* 2014;15:16484–16499. DOI: 10.3390/ijms150916484.
108. Pinchuk DY, Bekshaev SS, Bumakova SA, Dudin MG, Pinchuk OD. Bioelectric activity in the suprachiasmatic nucleus-pineal gland system in children with adolescent idiopathic scoliosis. *ISRN Orthop.* 2012;2012:987095. DOI: 10.5402/2012/987095.
109. Moreau A, Forget S, Azeddine B, Angeloni D, Frascini F, Labelle H, Poitras B, Rivard CH, Grimard G. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2004;29:1772–1781. DOI: 10.1097/01.brs.0000134567.52303.1a.
110. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J.* 2011;20 Suppl 1:S68–S74. DOI: 10.1007/s00586-011-1750-5.
111. Fagan AB, Kennaway DJ, Sutherland AD. Total 24-hour melatonin secretion in adolescent idiopathic scoliosis. A case-control study. *Spine.* 1998;23:41–46. DOI: 10.1097/00007632-199801010-00009.
112. Machida M, Dubousset J, Yamada T, Kimura J. Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression – a prospective study. *J Pineal Res.* 2009;46:344–348. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00669.x.
113. Li J, Li N, Chen Y, Hui S, Fan J, Ye B, Fan Z, Zhang J, Zhao RC, Zhuang Q. SPRY4 is responsible for pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis by contrib-

- uting to osteogenic differentiation and melatonin response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis.* 2019;10:805. DOI: 10.1038/s41419-019-1949-7.
114. Yang M, Wei X, Yang W, Li Y, Ni H, Zhao Y, Chen Z, Bai Y, Li M. The polymorphisms of melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) (rs4753426 and rs10830963) and susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: a meta-analysis. *J Orthop Sci.* 2015;20:593–600. DOI: 10.1007/s00776-015-0725-5.
 115. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, Dobbs MB, Miller NH, Wise C, Sheffield VC, Morcuende JA. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 2010;30:539–543. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181e7902c.
 116. Koyama H, Nakade O, Takada Y, Kaku T, Lau KHW. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down regulation of the RANKL mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1219–1229. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1219.
 117. Lowe TG, Burwell RG, Dangerfield PH. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): can they predict curve progression and severity? Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Eur Spine J.* 2004;13:257–265. DOI: 10.1007/s00586-003-0655-3.
 118. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazici M, Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2009;34:E659–E63. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181a3c7a2.
 119. Lowe T, Lawellin D, Smith D, Price C, Maher T, Merola A, O'Brien M. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis: do the levels correlate with curve progression and severity? *Spine.* 2002;27:768–775. DOI: 10.1097/00007632-200204010-00016.
 120. Burwell RG, Aujla RK, Grevitt MP, Dangerfield PH, Moulton A, Randell TL, Anderson SI. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy. *Scoliosis.* 2009;4:24. DOI: 10.1186/1748-7161-4-24.
 121. Wang YJ, Yu HG, Zhou ZH, Guo Q, Wang LJ, Zhang HQ. Leptin receptor metabolism disorder in primary chondrocytes from adolescent idiopathic scoliosis girls. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1160. DOI: 10.3390/ijms17071160.
 122. Qiu Y, Sun X, Qiu X, Li W, Zhu Z, Zhu F, Wang B, Yu Y, Qian B. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2007;32:2703–2710. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815a59e5.
 123. Tam EM, Liu Z, Lam T-P, Ting T, Cheung G, Ng BK, Lee SK, Qiu Y, Cheng JC. Lower muscle mass and body fat in adolescent idiopathic scoliosis are associated with abnormal leptin bioavailability. *Spine.* 2016;41:940–946. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001376.
 124. Man GC, Tam EM, Wong YS, Hung VW, Hu Z, Lam TP, Liu Z, Cheng WH, Ng TB, Zhu Z, Qiu Y, Cheng JC. Abnormal osteoblastic response to leptin in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Scientific Reports.* 2019;9:1–7.
 125. Kulis A, Gozdzińska A, Drag J, Jaskiewicz J, Knapik-Czajka M, Lipik E, Zarzycki D. Participation of sex hormones in multifactorial pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop.* 2015;39:1227–1236. DOI: 10.1007/s00264-015-2742-6.
 126. Zhou C, Wang H, Zou Y, Fang H. [Research progress of role of estrogen and estrogen receptor on onset and progression of adolescent idiopathic scoliosis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2015;29:1441–1445.
 127. Leboeuf D, Letellier K, Alos N, Edery P, Moldovan F. Do estrogens impact adolescent idiopathic scoliosis? *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:147–152. DOI: 10.1016/j.tem.2008.12.004.
 128. Willner S, Nilsson K, Kastrup K, Bergstrand C. Growth hormone and somatomedin A in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:547–552. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1976.tb04930.x.
 129. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, Wang Y, Ding Y, Qiu G. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics.* 2009;32:411. DOI: 10.3928/01477447-20090511-08.
 130. Zhuang QY, Wu ZH, Qiu GX. [Is polymorphism of CALM1 gene or growth hormone receptor gene associated with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis?]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87:2198–2202.
 131. Park SJ, Lee KH, Lee CS, Kim KT, Jang JH, Shin DH, Kim MS, Kim J, Cho SY, Jin DK. Impact of growth hormone treatment on scoliosis development and progression: analysis of 1128 patients with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34:243–250. DOI: 10.1515/jpem-2020-0393.
 132. Day GA, McPhee IB, Batch J, Tomlinson FH. Growth rates and the prevalence and progression of scoliosis in short-statured children on Australian growth hormone treatment programmes. *Scoliosis.* 2007;2:3. DOI: 10.1186/1748-7161-2-3.
 133. Suh KT, Lee SS, Hwang SH, Kim SJ, Lee JS. Elevated soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2007;16:1563–1569. DOI: 10.1007/s00586-007-0390-2.
 134. Zhou S, Wang W, Zhu Z, Sun X, Zhu F, Yu Y, Qian B, Wang B, Yin G, Qiu Y. Increased expression of receptor activator of nuclear factor- κ ligand in osteoblasts from adolescent idiopathic scoliosis patients with low bone mineral density. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2012;32:686–690. DOI: 10.1007/s11596-012-1018-2.
 135. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009;18:1936–1940. DOI: 10.1007/s00586-009-1145-z.
 136. Wang WJ, Sun C, Liu Z, Sun X, Zhu F, Zhu ZZ, Qiu Y. Transcription factor Runx2 in the low bone mineral density of girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Orthop Surg.* 2014;6:8–14. DOI: 10.1111/os.12087.
 137. Song XX, Jin LY, Li XF, Qian L, Shen HX, Liu ZD, Yu BW. Effects of low bone mineral status on biomechanical characteristics in idiopathic scoliotic spinal deformity. *World Neurosurg.* 2018;110:e321–e329. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.177.
 138. Sun ZJ, Jia HM, Qiu GX, Zhou C, Guo S, Zhang JG, Shen JX, Zhao Y, Zou ZM. Identification of candidate diagnostic biomarkers for adolescent idiopathic scoliosis using UPLC/QTOF-MS analysis: a first report of lipid metabolism profiles. *Sci Rep.* 2016;6:22274. DOI: 10.1038/srep22274.
 139. Ghosh P, Bushell GR, Taylor TK, Pearce RH, Grimmer BJ. Distribution of glycosaminoglycans across the normal and the scoliotic disc. *Spine.* 1980;5:310–317. DOI: 10.1097/00007632-198007000-00004.
 140. He Y, Qiu Y, Zhu F, Zhu Z. Quantitative analysis of types I and II collagen in the disc annulus in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2006;123:123–128.
 141. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, Rivard CH. Etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:1157–1168. DOI: 10.2106/00004623-200008000-00014.
 142. Golding J. Observations on idiopathic scoliosis aetiology and natural history in Jamaica: A food and growth connection. *Cajanus.* 1991;24:31–38.
 143. Kikanloo SR, Tarpada SP, Cho W. Etiology of adolescent idiopathic scoliosis: a literature review. *Asian Spine J.* 2019;13:519–526. DOI: 10.31616/asj.2018.0096.
 144. Yang Z, Xie Y, Chen J, Zhang D, Yang C, Li M. High selenium may be a risk factor of adolescent idiopathic scoliosis. *Med Hypotheses.* 2010;75:126–127. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.02.006.

145. Ji XR, Yang ZD, Yang XH, Liu DD, Ni HJ, Li M. Change of selenium in environment and risk of adolescent idiopathic scoliosis: a retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2499–2503.
146. Shen N, Chen N, Zhou X, Zhao B, Huang R, Liang J, Yang X, Chen M, Song Y, Du Q. Alterations of the gut microbiome and plasma proteome in Chinese patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Bone*. 2019;120:364–370. DOI: 10.1016/j.bone.2018.11.017.
147. Ng SY, Bettany-Saltikov J, Cheung IYK, Chan KKY. The role of vitamin D in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Asian Spine J*. 2018;12:1127–1145. DOI: 10.31616/asj.2018.12.6.1127.
148. Herdea A, Charkaoui A, Ulici A. Prevalence of 25-OH-vitamin D and calcium deficiency in adolescent idiopathic scoliosis. *J Med Life*. 2020;13:260–264. DOI: 10.25122/jml-2020-0101.
149. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20:1807–1820. DOI: 10.1007/s00198-009-0954-6.
150. Balioglu MB, Aydin C, Kargin D, Albayrak A, Atici Y, Tas SK, Kaygusuz MA. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B*. 2017;26:48–52. DOI: 10.1097/bpb.0000000000000320.
151. Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I, Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport*. 2004;15:1271–1274. DOI: 10.1097/01.wnr.0000129370.04248.92.
152. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila E, Syvala H, Lou YR, Kalueff AV, Pykko I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114:161–166. DOI: 10.1016/j.jsmb.2009.01.020.
153. Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, Hou S. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410 and ApaI rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9627. DOI: 10.1097/md.00000000000009627.
154. Chen WJ, Qiu Y, Zhu F, Zhu ZZ, Sun X, Liu Z, Chen ZJ. [Vitamin D receptor gene polymorphisms: no association with low bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis girls]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008;46:1183–1186.
155. McMaster ME. Heated indoor swimming pools, infants, and the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: a neurogenic hypothesis. *Environ Health*. 2011;10:86. DOI: 10.1186/1476-069x-10-86.
156. McMaster ME, Lee AJ, Burwell RG. Indoor heated swimming pools: the vulnerability of some infants to develop spinal asymmetries years later. *Stud Health Technol Inform*. 2006;123:151–155.
157. McMaster ME, Lee AJ, Burwell RG. Physical activities of patients with adolescent idiopathic scoliosis (AIS): preliminary longitudinal case-control study historical evaluation of possible risk factors. *Scoliosis*. 2015;10:6. DOI: 10.1186/s13013-015-0029-8.
158. Watanabe K, Michikawa T, Yonezawa I, Takaso M, Minami S, Soshi S, Tsuji T, Okada E, Abe K, Takahashi M, Asakura K, Nishiwaki Y, Matsumoto M. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99:284–294. DOI: 10.2106/jbjs.16.00459.

Адрес для переписки:

Сергеенко Ольга Михайловна
640014, Россия, Курган, ул. М. Ульяновой, 6,
Национальный медицинский исследовательский центр
травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова,
pavlova.neuro@mail.ru

Address correspondence to:

Sergeenko Olga Mikhailovna
National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and
Traumatology,
6 Marii Ulyanovoy str., Kurgan, 640014, Russia,
pavlova.neuro@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.04.2022

Рецензирование пройдено 26.05.2022

Подписано в печать 31.05.2022

Received 25.04.2022

Review completed 26.05.2022

Passed for printing 31.05.2022

Алина Павловна Горбач, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, ORCID: 0000-0001-7788-2687, alinatamilova@mail.ru;

Ольга Михайловна Сергеенко, канд. мед. наук, врач-травматолог-ортопед, врач-нейрохирург, заведующая лабораторией клиники патологии позвоночника и редких заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, ORCID: 0000-0003-2905-0215, pavlova.neuro@mail.ru;

Елена Николаевна Шкурова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники патологии позвоночника и редких заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, ORCID: 0000-0003-0816-1004, lena.sburova@mail.ru.

Alina Pavlovna Gorbach, postgraduate student, National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, 6 Marii Ulyanovoy str., Kurgan, 640014, Russia, ORCID: 0000-0001-7788-2687, alinatamilova@mail.ru;

Olga Mikhailovna Sergeenko, MD, PhD, trauma orthopedist, neurosurgeon, head of the laboratory of the Clinic of Spine Pathology and Rare Diseases, National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, 6 Marii Ulyanovoy str., Kurgan, 640014, Russia, ORCID: 0000-0003-2905-0215, pavlova.neuro@mail.ru;

Elena Nikolayevna Sbchurova, DSci in Biology, leading researcher, Clinical Laboratory of the Clinic of Spine Pathology and Rare Diseases, National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, 6 Marii Ulyanovoy str., Kurgan, 640014, Russia, ORCID: 0000-0003-0816-1004, lena.sburova@mail.ru.