



АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОГО СКОЛИОЗА

Д.Ю. Ключников¹, Е.Ю. Филатов², И.В. Тюмин³, О.В. Тюмина^{1,3}

¹Самарский областной медицинский центр «Династия», Самара, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Цель исследования. Изучение ассоциации полиморфных вариантов rs6570507 в гене GPR126, rs1800795 в гене IL-6, rs1800469 в гене TGFB1, rs731236 в гене VDR, полиморфных вариантов rs625039 и rs11598564 в гене LBX1, rs12946942 в гене SOX9 с врожденным сколиозом.

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов с верифицированными врожденными аномалиями позвоночника (единичные и множественные пороки позвоночника, код МКБ: Q76.3) и 157 клинически здоровых добровольцев без диагностированной деформации позвоночника, не имеющих семейных случаев патологии развития позвоночника и заболеваний костно-суставной системы. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом ПЦР с регистрацией сигнала в режиме реального времени с использованных разработанных последовательностей олигонуклеотидов для определения rs6570507, rs1800795, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, rs731236. Референсные последовательности выбраны из базы dbSNP, дизайн последовательностей выполняли на платформе BLAST. Анализ данных проводили с использованием свободной программной среды вычислений R, сравнение данных — при помощи критерия χ^2 Пирсона, для оценки значимости OR рассчитывали границы 95 % доверительного интервала.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация аллеля G и генотипа GG полиморфного варианта rs1800795 в гене интерлейкина-6 с врожденным сколиозом в группе российских пациентов ($p < 0,001$). Достоверная ассоциация аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs6570507, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, rs731236 с врожденным сколиозом не выявлена.

Заключение. rs1800795 может рассматриваться как перспективный маркер для молекулярно-генетической диагностики врожденного сколиоза.

Ключевые слова: врожденный сколиоз, полиморфные варианты, SNP, ассоциация генетических маркеров.

Для цитирования: Ключников Д.Ю., Филатов Е.Ю., Тюмин И.В., Тюмина О.В. Анализ ассоциаций генетических маркеров с развитием врожденного сколиоза // Хирургия позвоночника. 2022. Т. 19. № 2. С. 33–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2022.2.33-39>.

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF GENETIC MARKERS WITH THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL SCOLIOSIS

D.Yu. Klyuchnikov¹, E.Yu. Filatov², I.V. Tyumin³, O.V. Tyumina^{1,3}

¹Samara Regional Medical Centre "Dynasty", Samara, Russia,

²National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

Objective. To study the associations of single-nucleotide polymorphisms: rs6570507 in GPR126 gene, rs1800795 in IL-6 gene, rs1800469 in TGFB1 gene, rs731236 in VDR gene, rs625039 and rs11598564 polymorphisms in LBX1 gene, and rs12946942 in SOX9 gene with congenital scoliosis.

Material and Methods. The study included 90 patients with verified congenital anomalies of the spine (single and multiple malformations of the spine, ICD-10 Code: Q76.3) and 157 clinically healthy volunteers without diagnosed spinal deformity and without family history of spinal malformations or osteoarticular system diseases. Molecular genetic testing was performed by PCR with real-time registration of a signal from the developed oligonucleotides used to determine rs6570507, rs1800795, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, and rs731236 polymorphisms. Reference sequences were selected from the dbSNP database, and sequence design was performed on the BLAST platform. Data analysis was performed using the R free software computing environment. Data were compared using Pearson's χ^2 test, and 95 % confidence interval limits were calculated to assess the significance of OR.

Results. Statistically significant association of the G allele and GG genotype of the rs1800795 polymorphism in the interleukin-6 gene with congenital scoliosis was found in group of Russian patients ($p < 0.001$). No significant association of alleles and genotypes of polymorphic variants of rs6570507, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, and rs731236 with congenital scoliosis was found.

Conclusion. The rs1800795 polymorphism can be considered as a promising marker for molecular genetic diagnostics of congenital scoliosis.

Key Words: congenital scoliosis, single-nucleotide polymorphisms, SNPs, association of genetic markers.

Please cite this paper as: Klyuchnikov DYu, Filatov EYu, Tyumin IV, Tyumina OV. Analysis of associations of genetic markers with the development of congenital scoliosis. Hir. Pozvonoc. 2022;19(2):33–39. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2022.2.33-39>.

Врожденный сколиоз – это искривление позвоночника во фронтальной или сагиттальной плоскости, вызванное аномалиями сегментации и формирования позвонков [1].

На долю врожденных сколиозов приходится около 10 % деформаций позвоночника [2]. Распространенность врожденных аномалий позвоночника составляет от 0,5 до 1,0 на 1000 живорожденных [3]. Причиной появления врожденных пороков развития позвонков могут быть нарушения, происходящие на этапе сомитогенеза [4].

При этом около 50 % врожденных деформаций позвоночника имеют прогрессирующий характер течения, пациенты с таким заболеванием нуждаются в постоянном наблюдении.

В настоящий момент выявление врожденных аномалий позвоночника проводится с помощью скринингового УЗИ. Однако возможности УЗИ при пренатальной диагностике подобных аномалий ограничены. После рождения искривление позвоночника может быть неочевидным и не быть диагностировано, поэтому зачастую выявление аномалий развития происходит в постнатальном периоде значительно позже, когда уже сформирована протяженная ведущая сколиотическая дуга, а нередко и структурные противодуги [5].

Кроме УЗИ-диагностики врожденные сколиозы можно выявить с помощью лучевых методов исследования, но они создают нежелательную лучевую нагрузку на пациента.

В связи с этим большой интерес вызывает изучение генетической природы возникновения врожденного сколиоза для развития раннего молекулярно-генетического скринингового тестирования, выявления рисков возникновения и прогрессирования заболевания. Известно, что аномальная сегментация позвонков может быть связана более чем с 150 генетическими нарушениями [6]. Однако данные, полученные у разных авторов, противоре-

чивы и не воспроизводятся в других исследованиях.

Цель исследования – изучение ассоциации ряда полиморфных вариантов с риском развития врожденного сколиоза для оценки возможностей ранней молекулярно-генетической диагностики данной патологии.

Несмотря на то что врожденный и идиопатический сколиозы клинически отличаются, патогенетические механизмы между ними схожи [7], поэтому для анализа выбраны SNP с описанной ассоциацией с развитием врожденного и идиопатического сколиоза на разных группах пациентов: полиморфный вариант rs6570507 в гене GPR126 [8], rs1800795 в гене IL-6 [9], rs1800469 в гене TGFB1 [10], rs731236 в гене VDR [11], полиморфных вариантов rs625039 и rs11598564 в гене LBX1 [12], а также rs12946942 в гене SOX9 [13].

Материал и методы

В исследование включены 90 пациентов от 10 мес. до 16 лет, проходивших лечение в НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова в 2019–2020 гг. с верифицированными врожденными аномалиями позвоночника (единичные и множественные пороки позвоночника, код МКБ-10: Q76.3 врожденный сколиоз, вызванный пороком развития кости), а также 157 клинически здоровых добровольцев 19–49 лет без диагностированной деформации позвоночника, не имеющих семейных случаев патологии развития позвоночника и заболеваний костно-суставной системы. Все пациенты или их законные представители, а также добровольцы из группы сравнения дали письменное информированное согласие на сбор биоматериала и проведение научного исследования, которое выполнено на базе лаборатории иммунологического типирования МЦ «Династия», протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения от 11.01.2019 г., исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемир-

ной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г.

В качестве источника ДНК собраны образцы венозной крови и соскобы буккального эпителия. ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторах CFX96, BioRad и iQ5, Biorad (США) с использованием разработанных последовательностей олигонуклеотидов для определения rs6570507, rs1800795, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, rs731236. Референсные последовательности были выбраны из базы dbSNP [14], дизайн последовательностей проводили на платформе Basic Local Alignment Search Tool [15].

Данные анализировали с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) [16], сравнение номинальных данных – при помощи критерия χ^2 Пирсона, для оценки значимости OR рассчитывали границы 95 % доверительного интервала (95 % CI).

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов в основной ($n = 90$) и контрольной ($n = 157$) группах по исследуемым полиморфным вариантам rs11598564, rs12946942, rs1800469, rs625039, rs1800795, rs6570507 и rs731236 представлено в табл. 1, 2.

rs11598564. При сравнении носительства аллелей полиморфного варианта rs11598564 в основной и контрольной группах показано, что отношение шансов носительства аллели G против аллели A равно 1,118 (95 CI 0,769–1,624). При анализе рецессивной модели GG против AA + AG отношение шансов генотипа GG как фактора риска – 1,235 (95 CI 0,688–2,215).

rs12946942. Отношение шансов аллели T как фактора риска при сравнении основной и контрольной групп равно 1,086 (95 CI 0,615–1,917), а генотипа TT против GG + GT – 1,144 (95 CI 0,188–6,979).

rs1800469. Отношение шансов аллели G против альтернатив-

Таблица 1

Частоты аллелей

Полиморфный вариант	Аллель	Основная группа (n = 90)		Контрольная группа (n = 157)	
		частота	количество	частота	количество
rs11598564	A	0,46	79	0,49	150
	G	0,54	93	0,51	158
rs12946942	G	0,88	158	0,89	273
	T	0,12	22	0,11	35
rs1800469	A	0,28	51	0,31	97
	G	0,72	129	0,69	213
rs1800795	C	0,31	55	0,49	143
	G	0,69	125	0,51	151
rs625039	A	0,10	18	0,13	41
	G	0,90	158	0,87	263
rs6570507	A	0,23	42	0,29	81
	G	0,77	138	0,71	201
rs731236	A	0,72	129	0,67	209
	G	0,28	51	0,33	103

Таблица 2

Частоты генотипов

Полиморфный вариант	Генотип	Основная группа (n = 90)		Контрольная группа (n = 157)	
		частота	количество	частота	количество
rs11598564	AA	0,221	19	0,234	36
	AG	0,477	41	0,506	78
	GG	0,302	26	0,260	40
rs12946942	GG	0,778	70	0,792	122
	GT	0,200	18	0,188	29
	TT	0,022	2	0,020	3
rs1800469	AA	0,089	8	0,090	14
	AG	0,389	35	0,445	69
	GG	0,522	47	0,465	72
rs1800795	CC	0,144	13	0,265	39
	CG	0,322	29	0,442	65
	GG	0,533	48	0,292	43
rs625039	AA	0,011	1	0,026	4
	AG	0,182	16	0,217	33
	GG	0,807	71	0,757	115
rs6570507	AA	0,067	6	0,121	17
	AG	0,333	30	0,333	47
	GG	0,600	54	0,546	77
rs731236	AA	0,489	44	0,449	70
	AG	0,456	41	0,422	69
	GG	0,056	5	0,109	17

ного аллеля А при анализе данной выборки равно 1,152 (95 CI 0,770–1,724), а гомозиготного геноти-

па GG против AA + AG – 1,260 (95 CI 0,749–2,120).

rs1800795. При анализе данного полиморфного варианта выявлено, что отношение шансов аллели риска G против C равно 2,152 (95 CI 1,456–3,182). При этом значение критерия $\chi^2 = 15,011$ выше критического, уровень значимости критерия $\chi^2 < 0,001$. Отношение шансов генотипа GG против CC + CG равно 2,764 (95 CI 1,602–4,770), при этом границы доверительного интервала, значение критерия $\chi^2 = 13,686$ и уровень значимости критерия $\chi^2 < 0,001$ свидетельствуют о достоверности связи генотипа GG.

rs625039. Отношение шансов аллеля G как фактора риска против аллеля A равно 1,368 (95 CI 0,76–2,464), а генотипа GG против AA + AG равно 1,344 (95 CI 0,704–2,564).

rs6570507. При анализе данного полиморфного варианта показано, что шанс аллели G против альтернативного аллеля A – 1,324 (95 CI 0,860–2,038), генотипа GG против AG + AA – 1,247 (95 CI 0,729–2,132).

rs731236. При анализе показано, что шанс аллельного варианта A против G – 1,247 (95 CI 0,835–1,861), гомозиготного генотипа AA против AG + GG – 1,201 (95 CI 0,713–2,024).

Результаты отношения шансов аллелей и генотипов представлены в табл. 3, 4.

Определенные аллели и генотипы в исследуемых полиморфных локусах встречались чаще в группе пациентов с врожденной патологией позвоночника: аллель G (OR 1,324) и генотип GG (OR 1,247) по rs6570507 в гене GPR126; аллель G (OR 1,152) и генотип GG (OR 1,26) по rs1800469 в гене TGFB1; аллель A (OR 1,247) и генотип AA (OR 1,201) по rs731236 в гене VDR; аллель G (OR 1,368) и генотип GG (OR 1,344) в rs625039 в гене LBX1; аллель G (OR 1,118) и генотип GG (OR 1,235) по rs11598564 гена LBX1; аллель T (OR 1,086) и генотип TT (OR 1,144) по rs12946942 в гене SOX9, однако достоверная связь выявлена только для аллеля G и генотипа GG по rs1800795 в гене IL-6. Таким образом показано, что носитель-

Таблица 3

Отношение шансов аллелей

Полиморфизм	Аллель	OR (95 CI)	χ^2	p
rs11598564	A	0,895 (0,616–1,301)	0,340	0,560
	G	1,118 (0,769–1,624)		
rs12946942	G	0,921 (0,522–1,625)	0,081	0,776
	T	1,086 (0,615–1,917)		
rs1800469	A	0,868 (0,580–1,300)	0,472	0,492
	G	1,152 (0,770–1,724)		
rs1800795	C	0,465 (0,314–0,687)	15,011	0,0001
	G	2,152 (1,456–3,182)		
rs625039	A	0,731 (0,406–1,316)	1,099	0,295
	G	1,368 (0,760–2,464)		
rs6570507	A	0,755 (0,491–1,162)	1,634	0,202
	G	1,324 (0,860–2,038)		
rs731236	A	1,247 (0,835–1,861)	1,162	0,281
	G	0,802 (0,537–1,198)		

Таблица 4

Отношение шансов генотипов

Полиморфизм	Модель	OR (95 CI)	χ^2	p
rs11598564	GG	1,235 (0,688–2,215)	0,502	0,479
	AA + AG			
rs12946942	TT	1,144 (0,188–6,979)	0,021	0,885
	GT + GG			
rs1800469	GG	1,260 (0,749–2,120)	0,759	0,384
	AG + AA			
rs1800795	GG	2,764 (1,602–4,770)	13,686	0,0002
	CG + CC			
rs625039	GG	1,344 (0,704–2,564)	0,807	0,370
	AG + AA			
rs6570507	GG	1,247 (0,729–2,132)	0,650	0,421
	AG + AA			
rs731236	AA	1,201 (0,713–2,024)	0,475	0,491
	AG + GG			

ство генотипа GG может увеличивать риск появления врожденного сколиоза в 2,7 раза.

Обсуждение

Среди исследованных полиморфных вариантов достоверная ассоциация выявлена для генотипа GG полиморфного варианта rs1800795. Этот полиморфный вариант идентифицирован на коротком плече 7-й хромосомы (chr7:22727026 (GRCh38.p13)

в промоторной области гена IL-6, наличие в генотипе аллеля G связано с увеличенной экспрессией ИЛ-6 [17, 18]. Известно, что тела позвонков образуются из сомитов в результате процесса отпочкования от пресомитной мезодермы, опосредованной экспрессией генов FGF, Wnt и генов сигнального пути Notch [19], а при повышенном уровне ИЛ-6 наблюдается даунрегуляция сигнального пути Notch [20]. Есть данные, свидетельствующие о том, что нарушение

сигнального пути, ведущее к снижению сигнализации пути Notch, и сбоя регуляторов этого процесса имеют большое значение в патогенезе врожденных деформаций позвоночника [21].

В свете ассоциации со сколиозом rs1800795 был проанализирован в нескольких исследованиях с противоречивыми результатами. У носителей генотипа GG выявлен повышенный риск развития подросткового идиопатического сколиоза среди представителей европеоидной расы [9] и не выявлен в азиатской популяции [22]. В литературных источниках отмечено также, что этот полиморфизм достоверно связан с тяжестью заболевания [23]. Полученные в результате настоящего исследования данные подтверждают описанные исследования на группе российских пациентов и позволяют отнести генотип GG полиморфизма rs1800795 к факторам риска развития врожденного сколиоза.

Результаты по частотам аллелей и генотипов rs1800469 отличаются от результатов, полученных на выборке пациентов из Московской области, для которой OR по аллелю G – 1,73 и генотипу GG – 4,82 в сравнении с результатами, полученными в эксперименте – 1,152 и 1,260 [10]. Результаты по частотам генотипа GG полиморфизма rs731236 в гене VDR отличаются от описанных на другой группе российских пациентов [11].

Отмечены также некоторые отличия в частотах аллелей rs1800795 и rs731236 в контрольной группе и частотах, представленных в базах данных проектов ALFA, gnomAD-Genomes, 1000 Genomes и описанных для европеоидов. Частоты аллелей в контрольной группе представлены в табл. 5.

С одной стороны, статистически не подтвержденная связь может быть обусловлена небольшой выборкой исследования и относительной гетерогенностью пациентов. С другой стороны, данные некоторых исследований не воспроизводятся на других популяциях в связи с раз-

Таблица 5

Частоты встречаемости аллелей полиморфизмов rs6570507, rs1800795, rs1800469, rs625039, rs11598564, rs12946942, rs731236 [24–26]

Полиморфизм	ALFA: European	gnomAD- Genomes, European	1000 Genome, European	Экспериментальные данные (группа сравнения)
rs6570507	G = 0,71	G = 0,71	G = 0,68	G = 0,71
	A = 0,29	A = 0,29	A = 0,32	A = 0,29
rs1800795	C = 0,44	C = 0,46	C = 0,42	C = 0,49
	G = 0,56	G = 0,54	G = 0,58	G = 0,51
rs1800469	A = 0,32	A = 0,30	A = 0,31	A = 0,31
	G = 0,68	G = 0,70	G = 0,69	G = 0,69
rs625039	G = 0,86	G = 0,88	G = 0,86	G = 0,87
	A = 0,14	A = 0,12	A = 0,14	A = 0,13
rs11598564	G = 0,52	G = 0,53	G = 0,54	G = 0,51
	A = 0,48	A = 0,47	A = 0,46	A = 0,49
rs12946942	G = 0,93	G = 0,92	G = 0,91	G = 0,89
	T = 0,07	T = 0,08	T = 0,09	T = 0,11
rs731236	A = 0,60	A = 0,63	A = 0,60	A = 0,67
	G = 0,40	G = 0,37	G = 0,40	G = 0,33

lichem в этническом происхождении, что подтверждается экспериментальными данными по разнице в частотах аллелей полиморфизмов rs1800795 и rs731236 между контрольной группой (жителями Среднего Поволжья) и данными в европейских популяциях. Различие в частотах аллелей и генотипов в популяциях говорит в пользу необходимости формирования релевантных групп сравнения исходя из популяционных особенностей.

Врожденный сколиоз может быть полигенным заболеванием, полиморфизмы могут оказывать различное влияние на степень тяжести или оказывать влияние только в совокупности. Введение расчета рисков развития врожденного и идиопатического сколиоза по генетическим маркерам тре-

бует дополнительного изучения, в том числе изучения межгенного взаимодействия и негенетических факторов среды. Риск врожденных нарушений позвоночника также связан с течением беременности, диабетом и курением матери [27, 28].

Заключение

Выявлена ассоциация частот аллели G и генотипа GG полиморфного варианта rs1800795 с врожденным сколиозом на группе российских пациентов (n = 90). Полученные результаты показывают, что rs1800795 может рассматриваться как один из перспективных кандидатов в маркеры диагностики развития врожденного сколиоза, и требуют валидации.

Молекулярно-генетическое скрининговое тестирование в комплексе с другими методами ранней диагностики развития врожденного сколиоза позволит проводить раннее выявление рисков и стратифицировать пациентов, что даст возможность назначить своевременное и эффективное лечение и улучшит качество жизни пациента.

Основными трудностями на пути определения генетического базиса развития врожденного и идиопатического сколиоза остаются фенотипическая гетерогенность внутри групп с врожденными деформациями позвоночника, ограниченное количество исследований на небольших выборках. Поэтому важным и целесообразным является развитие не только системы учета пациентов с врожденными деформациями позвоночника, но и биобанкирование генетического материала пациентов для проведения тестирования и валидации результатов исследований.

Авторы выражают благодарность Наталье Сергеевне Осинской, канд. биол. наук, старшему научному сотруднику лаборатории геномики с группой биоресурсной коллекции Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, за помощь в подготовке рукописи публикации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых

Литература/References

- Erol B, Kusumi K, Lou J, Dormans JP. Etiology of congenital scoliosis. *Univ Penn Orthop J*. 2002;15:37–42.
- Birnbaum K, Weber M, Lorani A, Leiser-Neef U, Niethard FU. Prognostic significance of the Nasca classification for the long-term course of congenital scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122:383–389. DOI: 10.1007/s00402-002-0401-z.
- Wynne-Davies R. Congenital vertebral anomalies: aetiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet*. 1975;12:280–288. DOI: 10.1136/jmg.12.3.280.
- Kusumi K, Turnpenny PD. Formation errors of the vertebral column. *J Bone Joint Surg*. 2007; 89(Suppl 1):64–71. DOI: 10.2106/JBJSF.00486.
- Рябых С.О., Савин Д.М., Филатов Е.Ю. Клинический случай оперативного лечения тяжелого врожденного кифосколиоза у ребенка 11 лет // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. № 2. С. 216–219. [Ryabykh SO, Savin DM, Filatov EU. A clinical case of surgical treatment of severe congenital kyphoscoliosis in an 11-year old child. *Genij Ortopedii*. 2017;23(2):216–219]. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-2-216-219.
- Shifley ET, Cole SE. The vertebrate segmentation clock and its role in skeletal birth defects. *Birth Defects Res. C Embryo Today*. 2007;81:121–133. DOI: 10.1002/bdrc.20090.
- Giampietro PF. Genetic aspects of congenital and idiopathic scoliosis. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:152365. DOI: 10.6064/2012/152365.
- Kou I, Watanabe K, Takahashi Y, Momozawa Y, Khanshour A, Grauers A, Zhou H, Liu G, Fan YH, Takeda K, Ogura Y, Zhou T, Iwasaki Y, Kubo M, Wu Z, Matsumoto M, Einarsdottir E, Kere J, Huang D, Qiu G, Qiu Y, Wise CA, Song YQ, Wu N, Su P, Gerdhem P, Ikegawa S. A multi-ethnic meta-analysis confirms the association of rs6570507 with adolescent idiopathic scoliosis. *Sci Rep*. 2018;8:11575. DOI: 10.1038/s41598-018-29011-7.
- Sobhan MR, Mahdinezhad-Yazdi M, Dastgheib SA, Ahrar H, Aghili K, Neamatzadeh H. Association of the IL-6-174G > C (rs1800795) polymorphism with adolescent idiopathic scoliosis: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Rev Bras Ortop*. 2020;55:17–26. DOI: 10.1055/s-0039-1700813.
- Ryzhkov II, Borzilov EE, Churnosov MI, Ataman AV, Dedkov AA, Polonikov AV. Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2013;12:E699–704. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
- Виссарионов С.В., Ларионова В.И., Казарян И.В., Филиппова А.Н., Костик М.М., Войтович А.Н., Ротчева Е.В. Исследование полиморфизмов генов COL1A1 и VDR у детей со сколиозом // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2017. Т. 5. № 1. С. 5–12. [Vissariionov SV, Lariionova VI, Kazarian IV, Filippova AN, Kostik MM, Voitovich AN, Rotchev EV. The gene polymorphisms of COL1A1 and VDR in children with scoliosis. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2017;5(1):5–12]. DOI: 10.17816/PTORS515-12.
- Jiang H Yang Q, Liu Y, Guan Y, Zhan X, Xiao Z, Wei Q. Association between ladybird homeobox 1 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98:e16314. DOI: 10.1097/MD.00000000000016314.
- Takeda K, Kou I, Otomo N, Grauers A, Fan YH, Ogura Y, Takahashi Y, Momozawa Y, Einarsdottir E, Kere J, Matsumoto M, Qiu Y, Song Y-Q, Gerdhem P, Watanabe K, Ikegawa S. A multiethnic meta-analysis defined the association of rs12946942 with severe adolescent idiopathic scoliosis. *J Hum Genet*. 2019;64:493–498. DOI: 10.1038/s10038-019-0575-7.
- Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP – database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome Res*. 1999;9:677–679.
- Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990;215:403–410. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2.
- Team R Core. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2019. Available at: <https://www.R-project.org/>.
- Guan Y, Wang S, Wang J, Meng D, Wu H, Wei Q, Jiang H. Gene polymorphisms and expression levels of interleukin-6 and interleukin-10 in lumbar disc disease: a meta-analysis and immunohistochemical study. *J Orthop Surg Res*. 2020;15:54. DOI: 10.1186/s13018-020-01588-8.
- Gonzalez-Castro TB, Hernandez-Diaz Y, Perez-Hernandez N, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop IE, Lopez-Narvaez ML, Blachman-Braun R, Posadas-Sanchez R, Vargas-Alarcon G, Garcia-Flores E, Cazarin-Santos BG, Borgonio-Cuadra VM, Reyes-Lopez PA, Rodriguez-Perez JM. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI J*. 2019;18:331–355. DOI: 10.17179/excli2019-1248.
- Pourquie O. Vertebrate segmentation: from cyclic gene networks to scoliosis. *Cell*. 2011;145:650–663. DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.011.
- Milinkovic I, Djinic Krasavcevic A, Nikolic N, Aleksic Z, Carkic J, Jezdic M, Jankovic S, Milasin J. Notch down-regulation and inflammatory cytokines and RANKL overexpression involvement in peri-implant mucositis and peri-implantitis: A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2021;32:1496–1505. DOI: 10.1111/clr.13850.
- Barhoumi T, Nashabat M, Alghanem B, Alhallaj A, Boudjelal M, Umair M, Alarifi S, Alfares A, Mohrij SAA, Alfdahel M. Delta Like-1 gene mutation: a novel cause of congenital vertebral malformation. *Front Genet*. 2019;10:534. DOI: 10.3389/fgene.2019.00534.
- Liu Z, Tang NL, Cao XB, Liu WJ, Qiu XS, Cheng JC, Qiu Y. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine*. 2010;35:1701–1705. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c6ba13.
- Nikolova ST, Yablanski VT, Vlaev EN, Stokov LD, Savov AS, Kremensky IM, Loukanov AR. Association between IL-6 and MMP3 common genetic polymorphisms and idiopathic scoliosis in Bulgarian patients: a case-control study. *Spine*. 2016;41:785–791. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001360.
- Phan L, Jin Y, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D, Revoc D, Villamarin R, Ivanchenko E, Kimura M, Wang ZY, Hao L, Sharopova N, Bihan M, Sturcke A, Lee M, Popova N, Wu W, Bastiani C, Ward M, Holmes JB, Lyoshin V, Kaur K, Moyer E, Feolo M, Kattman BL. ALFA: Allele Frequency Aggregator. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2020. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/.
- Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res*. 2020;48:D941–D947. DOI: 10.1093/nar/gkz836.
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alfoldi J, Wang Q, Collins RL, Laricchia KM, Ganna A, Birnbaum DP, Gauthier LD, Brand H, Solomonson M, Watts NA, Rhodes D, Singer-Berk M, England EM, Seaby EG, Kosmicki JA, Walters RK, Tashman K, Farjoun Y, Banks E, Poterba T, Wang A, Seed C, Whiffin N, Chong JX, Samocha KE, Pierce-Hoffman E, Zappala Z, O'Donnell-Luria AH, Minikel EV, Weisburd B, Lek M, Ware JS, Vital C, Armean IM, Bergelson L, Cibulskis K, Connolly KM, Covarrubias M, Donnelly S, Ferreira S, Gabriel S, Gentry J, Gupta N, Jeandet T, Kaplan D, Llanwarne C, Munshi R, Novod S, Petrillo N, Roazen D, Ruano-Rubio V, Saltzman A, Schleicher M, Soto J, Tibbetts K, Tolonen C, Wade G, Talkowski ME, Neale BM, Daly MJ, MacArthur DG. The mutational constraint spec-

trum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434–443. DOI: 10.1038/s41586-020-2308-7.

27. **Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, Jamieson DJ, Botto LD, Reefhuis J.** Specific birth defects in pregnancies of women with

diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:176.e1–176.e11. DOI:10.1016/j.ajog.2019.08.028.

28. **Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S.** Maternal smoking in pregnancy and birth defects, a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17:589–604. DOI: 10.1093/humupd/dmr022.

Адрес для переписки:

Ключников Дмитрий Юрьевич
 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, 159,
 Самарский областной медицинский центр «Династия»,
 dmkyu@gmail.com

Address correspondence to:

Klyuchnikov Dmitry Yurievich
 Medical Centre Dynasty, Tissue Typing Lab,
 159 Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia,
 dmkyu@gmail.com

Статья поступила в редакцию 19.04.2022

Рецензирование пройдено 06.06.2022

Подписано в печать 08.06.2022

Received 19.04.2022

Review completed 06.06.2022

Passed for printing 08.06.2022

Дмитрий Юрьевич Ключников, биолог лаборатории иммунологического типирования, Самарский областной медицинский центр «Династия», Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159, ORCID: 0000-0003-4934-5619, dmkyu@gmail.com;

Егор Юрьевич Филатов, канд. мед. наук, врач-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, ORCID: 0000-0002-3390-807X, filatov@ro.ru;

Иван Валерьевич Тюмин, клинический ординатор кафедры онкологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, ORCID: 0000-0002-7053-9285, inbio@bk.ru;

Ольга Владимировна Тюмина, д-р мед. наук, директор, Самарский областной медицинский центр «Династия», Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; профессор, Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, ORCID: 0000-0002-5608-1925, centr123@bk.ru.

Dmitry Yurievich Klyuchnikov, biologist in Tissue Typing Lab, Medical Centre Dynasty, 159 Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia, ORCID: 0000-0003-4934-5619, dmkyu@gmail.com;

Egor Yurievich Filatov, MD, PhD, orthopedic surgeon, National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, 6 Marii Ulyanovoj str., Kurgan, 640014, Russia, ORCID: 0000-0002-3390-807X, filatov@ro.ru;

Ivan Valerievich Tyumin, clinical resident, Department of Oncology, Samara State Medical University, 89 Chabayevskaya str., Samara, 443099, Russia, ORCID: 0000-0002-7053-9285, inbio@bk.ru;

Olga Vladimirovna Tyumina, DMSc, director, Medical Centre Dynasty, 159 Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia; professor, Samara State Medical University, 89 Chabayevskaya str., Samara, 443099, Russia, ORCID: 0000-0002-5608-1925, centr123@bk.ru.