



# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИДИОПАТИЧЕСКОГО И ВРОЖДЕННОГО СКОЛИОЗОВ И ДИАГНОЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗАБОЛЕВАНИЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.Б. Кузнецов<sup>1</sup>, М.В. Михайловский<sup>1</sup>, М.А. Садовой<sup>1</sup>, А.В. Корель<sup>1</sup>, Е.В. Мамонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

<sup>2</sup>Инновационный медико-технологический центр, Новосибирск

Представлен обзор литературы по наследованию сколиоза. Данная тема изучается в течение многих десятилетий, обнаружено, что наследование, как правило, сложное, хотя в литературе описаны семьи с четким менделевским принципом передачи сколиоза в поколениях. Естественно, было необходимым попытаться найти генетическую основу заболевания, то есть гены, мутации в которых могут вызывать развитие сколиоза. И такие мутации могут служить в качестве маркеров заболевания, по которым он может быть диагностирован до начала деформации позвоночника. В случаях наследственно детерминированных нарушений позвоночника деформации часто продолжают развиваться даже после операции. Во всех случаях важно знать, какие причины привели к развитию сколиоза. Такая информация важна в оценке риска развития заболевания у пациента, потому что становится возможным предсказать последствия той или иной мутации, а также стратегию и тактику лечения.

**Ключевые слова:** идиопатический сколиоз, наследование сколиоза, генетика.

Для цитирования: Кузнецов С.Б., Михайловский М.В., Садовой М.А., Корель А.В., Мамонова Е.В. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12. № 1. С. 27–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.1.27-35>.

GENETIC MARKERS OF IDIOPATHIC AND CONGENITAL SCOLIOSIS, AND DIAGNOSIS OF SUSCEPTIBILITY TO THE DISEASE: REVIEW OF THE LITERATURE

S.B. Kuznetsov, M.V. Mikhaylovsky, M.A. Sadovoy, A.V. Korel, E.V. Mamonova

Inheritance of scoliosis has been studied for many decades, and it was found that it is usually complex, although the literature describes the families with a clear Mendelian principle of transmission of this disease through generations. Naturally, it was necessary to try to find the genetic basis of the disease, that is, genes whose mutations can cause the development of scoliosis. And such mutations may serve as markers of the disease assisting in its diagnosis before the onset of spinal deformities. In cases of hereditary disorders of the spine, deformities often continue to evolve even after surgery. In all cases it is important to know what causes led to the development of scoliosis, and such information is certainly important in assessment of the risk of developing disease in a patient, because it allows predicting the effects of a particular mutation, as well as choosing a strategy and tactics of the treatment.

**Key Words:** idiopathic scoliosis, scoliosis inheritance, genetics.

Please cite this paper as: Kuznetsov SB, Mikhaylovsky MV, Sadovoy MA, Korel AV, Mamonova EV. Genetic markers of idiopathic and congenital scoliosis, and diagnosis of susceptibility to the disease: review of the literature. *Hir. Pozvonoc.* 2015;12(1):27–35. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2015.1.27-35>.

Идиопатический сколиоз (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) number 181800) характеризуется трехмерной деформацией грудного и/или поясничного отдела позвоночника, причем ведущую роль в механогенезе деформации играет торсия (скручивание вокруг вертикальной оси). Если определять идиопатический сколиоз как искривление позвоночника (угол Cobb) по крайней мере в 10°, то он

является наиболее частой деформацией позвоночника и встречается у 0,5–10,0 % подростков во всех человеческих популяциях [52]. Бурное развитие заболевания обычно случается в период быстрого роста в подростковом возрасте и характеризуется двумя выраженными факторами риска – потенциалом роста и принадлежностью к женскому полу. Начальные стадии развития заболевания часто

остаются незамеченными, поскольку не доставляют пациентам явных неудобств. Обычно идиопатический сколиоз выявляется попутно в ходе медицинских осмотров по другим поводам, в ходе плановых осмотров школьников или при плановой флюорографии. Нередко деформации позвоночника у детей выявляются на стадиях, когда угол Cobb превышает 10°. Такие дети должны попадать в группы присталь-

ного наблюдения и проходить частые медицинские освидетельствования, чтобы выявить прогресс в развитии заболевания и принять правильное и своевременное решение о выборе метода лечения – консервативного либо хирургического.

Под определение «идиопатический сколиоз» попадают все деформации позвоночника, развившиеся без видимых причин после рождения ребенка ([www.srs.org](http://www.srs.org)). При этом выделяется и врожденный сколиоз, в медицине часто под этим понимают деформации позвоночника, заметные при рождении ребенка. Собственно, медицинская классификация сколиозов в основном и строится на этом отличии.

Давно замечено, что идиопатическим сколиозом часто страдают близкие родственники, он встречается в некоторых семьях в череде поколений, что дало основания предполагать генетическую природу идиопатических сколиозов, поскольку известно, что развитие деформации позвоночника может определяться не только физическими факторами (факторами окружающей среды), но и генетическими. Наследование идиопатического сколиоза изучается уже много десятилетий, и выяснилось, что оно является в целом сложным, хотя в литературе описаны семьи с явным менделевским принципом передачи этого заболевания в поколениях [10]. В целом, популяционные исследования показывают, что у больного идиопатическим сколиозом 11,1 % родственников 1-й степени родства имеют деформации позвоночника, по сравнению с 2,4 % у родственников 2-й степени родства и 1,1 % у родственников 3-й степени [9, 54, 55].

Близнецовый метод широко используется в генетических исследованиях, он позволяет отличить влияние факторов внешней среды от генетических факторов на появление и развитие болезней. Метод основан на том факте, что однояйцовые близнецы имеют идентичные геномы, в отличие от разнояйцовых близнецов, у которых геномы схожи только

на 50 %. Если заболевание встречается достоверно чаще среди однояйцовых близнецов, то очевидна наследственная природа такого заболевания. Недавнее исследование на больших популяционных выборках с участием одно- и разнояйцовых близнецов достоверно показало, что заболевание идиопатическим сколиозом генетически детерминировано [15]. Закономерно возникла необходимость попытаться найти генетические основы этого заболевания, то есть гены, мутации в которых могут вызывать развитие сколиоза. И такие мутации могут служить маркерами заболевания, по которым его можно диагностировать еще до начала развития деформации позвоночника.

Современная возрастная классификация сколиоза (относится к идиопатической и иным формам сколиотической болезни) выделяет следующие формы в зависимости от возраста диагностики деформации позвоночника: инфантильные (до 4 лет), ювенильные (4–10 лет), сколиозы подростков (11–20 лет), сколиозы взрослых (старше 20 лет) [1]. Однако в ходе многочисленных исследований не удалось выявить возрастспецифические генетические маркеры идиопатического сколиоза, хотя удалось выявить ряд генов, вовлеченных в патогенез.

Второй по частоте этиологической формой деформаций позвоночника является врожденный сколиоз, причина которого – внутриутробно формирующиеся аномалии развития позвонков (нередко в сочетании с аномалиями ребер). Эти аномалии чрезвычайно вариабельны по степени выраженности, протяженности и скорости прогрессирования деформации, но могут быть классифицированы по трем основным группам: аномалии формирования (клиновидные позвонки и полупозвонки, бабочковидные позвонки), аномалии сегментации (нарушение сегментированной структуры позвоночного столба на любом уровне и любой протяженности) и смешанные аномалии [1]. Часто врожденные аномалии позво-

ночника являются следствием генетических мутаций, проявляющихся, например, в синдромах Кляйнфельтера, Марфана, Клиппель-Фейля и других [8]. Такие мутации нарушают работу отдельных генов или целых генных каскадов, отвечающих за развитие и функции органов и тканей, напрямую не связанных с развитием костной ткани и опорно-двигательного аппарата в целом. Но дисфункции других органов могут приводить к нарушениям развития опорно-двигательного аппарата.

### Генетическое детерминирование деформаций позвоночника

К врожденным деформациям позвоночника могут приводить мутации в генах, отвечающих за процесс эмбрионального развития в целом. Известен ряд генов, работающих на разных стадиях этого развития, часто циклично включаясь и выключаясь и управляя механизмами закладки и развития органов и тканей, например, FGF, Wnt, Notch и другие гены [38], а они, в свою очередь, управляют рядом регуляторных генов. В этих выявленных генных каскадах, часто многоуровневых, могут возникнуть поломки, то есть мутации в генах, которые приводят к нарушениям процессов развития, в данном случае костной ткани, и, как следствие, к аномалиям позвоночника и вообще опорно-двигательного аппарата. Однако не все врожденные формы сколиоза являются наследуемыми. При своей сложности, эмбриональное развитие – очень чувствительный механизм, который реагирует на множество факторов окружающей среды, которые могут воздействовать на работу генов, не изменяя при этом самих генов. Хорошо известны эффекты воздействия алкоголя, некоторых лекарств и химикатов, заболеваний, физических факторов на материнский организм во время беременности, которые часто приводят к нарушениям развития плода, выражающихся в деформациях позвоночника или в аномалиях опорно-двигательного аппарата. Впол-

не очевидно, что не представляется возможным предсказать последствия воздействия того или иного фактора на развивающийся плод, тем более определить степень и направление такого воздействия. И для пациента, и для его лечащего врача очень важно знать причины врожденного сколиоза. Если деформации вызваны

факторами внешней среды, то такие деформации не передаются по наследству, и, будучи исправленными хирургическим или не хирургическим путем, как правило, не дают рецидивов. Однако в случае наследственно детерминированных нарушений развития позвоночника нередко деформации продолжают развиваться даже

после хирургического вмешательства. Во всех случаях важно знать, какие причины привели к развитию сколиоза, потому что появится возможность предсказать последствия той или иной мутации, а также определить стратегию и тактику лечения. Сколиоз – это не только и не столько косметический дефект, это целый ряд серьезнейших проблем, с которыми пациент и его родители неизбежно сталкиваются: тяжелые прогрессирующие болевые синдромы, связанные с ранними дегенеративными изменениями позвоночника, нарушение положения и функции внутренних органов (сердце, легкие, крупные сосуды, диафрагма), психологические проблемы и связанные с ними трудности социальной адаптации и ряд других. Все это вместе взятое у многих пациентов приводит к необходимости решения вопроса о большой и травматичной хирургической операции. Поэтому максимально ранняя диагностика сколиоза, позволяющая своевременно начать оптимальное для данного конкретного случая лечение, является очень важной [1].

В последние десятилетия делалось и делается множество попыток выявить гены, связанные с развитием сколиозов. Некоторые результаты таких исследований приведены в табл. 1.

### Структура соединительной ткани

Структурными белками считаются те, которые вовлечены в формирование внеклеточного матрикса. Гены, кодирующие фибриллин (FBN1), эластин (ELN), коллаген 1 типа A1 и A2 (COL1A1, COL1A2), коллаген 2 типа A1 (COL2A1), агрекан (ACAN), не показали связи с развитием идиопатического сколиоза при анализе сцепления [4, 25, 29, 33, 63]. Montanaro et al. [31] при исследовании большой выборки итальянских «тройняшек» показали, что внутригенный полиморфизм по микросателлитам (короткие tandemные повторы) в 3'нетранслируемом районе гена матрилина 1 (MATN1) связан с подростковым идиопатическим сколиозом. Другие авторы выявили статистически значи-

Таблица 1

Гены и их ассоциация с развитием сколиозов

Ген	Число литературных источников	Число позитивных ассоциаций	Число негативных ассоциаций
<b>Структура соединительной ткани</b>			
FBN1	1	0	1
ELN	1	0	1
COL1A1	1	0	1
COL1A2	2	0	2
COL2A1	1	0	1
ACAN	2	0	2
MATN1	3	2	1
TIMP2	1	1	0
MMP3	3	1	2
DPP9	1	0	1
LOX1, LOX2, LOX3, LOX4, LOX5	1	0	1
<b>Формирование костей/метаболизм</b>			
BMP4	1	0	1
LEP	1	0	1
CALM1	1	1	0
IL6	3	2	1
VDR	2	1	1
TNFRSF11B (OPG)	1	1	0
RANKL	1	0	1
RANK	1	0	1
<b>Сигнальный путь мелатонина</b>			
MTNR1A	3	0	3
MTNR1B	6	1	5
TPH1	3	1	2
ASMT (HIOMT)	1	0	1
AANAT (SNAT)	2	0	2
GPR50	1	0	1
<b>Половое созревание и рост</b>			
CYP17	1	0	1
ESR1 (alpha)	6	3	3
ESR2 (beta)	2	1	1
GPER (GPR30)	1	1	0
GHR	3	0	3
IGF1	3	1	2

мую связь между снипом rs1065755 гена Матрилин 1 и риском развития сколиоза [3]. Еще один полиморфизм на rs1149048 сайте этого же гена был исследован Chen et al. [6, 7]. Они показали, что носители генотипа GG имеют значительно более высокий риск развития сколиоза, чем носители генотипов AA и AG. Кроме того, у носителей генотипа GG деформация позвоночника выражена сильнее. Матрилин 1 – это неколлагеновый белок, также известен, как белок хрящевого матрикса, вовлечен в формирование внеклеточного матрикса и важен для формирования структур, обеспечивающих опороспособность позвоночника [5]. Человеческие гены лизилоксидазы (LOX, LOX1, LOX2, LOX3, LOX4) вовлечены в моделирование коллагена и эластина. Несмотря на предыдущие эксперименты на животных моделях, показавшие связь этих генов со сколиозом, исследования на больших выборках из американской популяции такой ассоциации не подтвердили [26]. Также проводились исследования, в которых пытались найти связь генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их ингибиторы (TIMPs – tissue inhibitors of metalloproteinases), которые экспрессируются во время эндохондральной оссификации с развитием сколиозов, однако достоверной связи не обнаружили [23]. Хотя на небольших выборках из китайской популяции [19, 20] выявили позитивную связь гена TIMP2 с искривлениями позвоночника в грудном отделе, этот результат требует подтверждения на больших независимых выборках. Nowak et al. [35] обнаружили различия в экспрессии генов TIMP2 и MED13 у пациентов с ювенильным и подростковым идиопатическим сколиозом.

### Формирование костей и метаболизм костной ткани

Ряд генов-кандидатов на роль маркеров сколиоза связаны с формированием костей и их прочностью. Морфогенетические белки кости (BMP – bone morphogenetic proteins) явля-

ются полипептидными ростовыми факторами, которые усиливают дифференцировку остеобластов. BMP4 способен стимулировать *de novo* формирование хряща и кости, поэтому он попал в исследование его связи (мутаций в этом гене) с развитием сколиоза. Однако позитивной связи в выборках из венгерской популяции [30] обнаружено не было. Другой ген (CALM1) – калмодулин 1 – кальций-зависимый регуляторный белок, который управляет большим количеством белков и играет ключевую роль в регуляции обмена костной ткани. Предполагалось, что он играет свою роль в патогенезе сколиоза; на небольшой выборке из китайской популяции удалось выявить, что полиморфизм rs12885713 связан с предрасположенностью к двойной кривизне позвоночника [60]. Чтобы выявить гены, связанные с остеопенией при сколиозах, были исследованы гены, потенциально связанные с остеопорозом. Для гена IL6 была найдена позитивная связь с предрасположенностью к искривлениям позвоночника на небольших выборках из Италии [2], однако на больших выборках из других популяций эта связь не была подтверждена [30]. Тем не менее варианты IL6 были связаны с низкой минеральной плотностью костей в поясничном отделе у корейских женщин со сколиозом [22]. По всей видимости, гены CALM1, IL6, LEP и VDR связаны с предрасположенностью к искривлениям позвоночника [47], а гены IL6, VDR и OPG [12] с низкой минеральной плотностью костей, что, по мнению Gorman et al. [14], требует подтверждения. С другой стороны, Zhuang et al. [62] показали, что частота генотипа CC на локусе -16C больше T гена калмодулин 1 (CALM1) и частота гомозиготного генотипа I526L в гене рецептора гормона роста (GHR) у пациентов с идиопатическим сколиозом статистически выше, чем у контрольных индивидов. Частота комбинации гомозиготного генотипа I526L в гене рецептора гормона роста (GHR) с гомозиготным генотипом в гене мелатонинового рецептора 1B

(MTNR1B) в rs1562444 локусе значимо выше у пациентов с идиопатическим сколиозом, чем в контроле [41, 42].

### Сигнальный путь мелатонина

Гены, связанные с мелатонином, рассматривались, как кандидаты на роль маркеров сколиозов, потому что у цыплят и крыс с низким уровнем мелатонина (или вовсе без циркулирующего мелатонина) развивались искривления позвоночника, которые удавалось предотвратить введением мелатонина. Однако отсутствие значимых различий в уровне мелатонина у людей, больных сколиозами, и контрольных индивидов, дало основание предположить, что сколиозы у людей могут быть обусловлены другими компонентами мелатонинового сигнального пути. Поэтому гены, кодирующие мелатониновые рецепторы 1A (MTNR1A; Mel-1A-R) и 1B (MTNR1B; MT2; Mel-1B-R), а также GPR50, были исследованы на роль маркеров сколиозов, но найти достоверной ассоциации вариантов этих генов с развитием сколиозов не удалось [39, 40, 46]. Для гена триптофан гидроксилазы (TPH1), важного в биосинтезе серотонина (предшественника мелатонина), нашли связь с предрасположенностью к искривлению позвоночника в небольшой выборке из китайской популяции [51], однако в больших выборках из Японии и Америки такая связь не наблюдалась [34, 48]. Таким образом, для генов, вовлеченных в мелатониновый сигнальный путь, не была показана достоверная связь с предрасположенностью к сколиозу.

### Половое созревание и рост

Поскольку патологические деформации при сколиозах совпадают по времени с бурным ростом и половым созреванием подростков, гены, участвующие в соматотрофных и андрогенных осях, рассматривались, как потенциальные маркеры предрасположенности к сколиозам. Ген, кодирующий цитохром P450 17 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP17), считался

очевидным кандидатом на роль маркера развития сколиоза из-за его критической роли в синтезе андрогенов. Однако в выборке японских женщин не было найдено его связи с развитием сколиоза [16]. Обе формы эстрогенных рецепторов ESR1 и ESR2 присутствуют в остеобластах и остеокластах, показывая, что эстроген напрямую регулирует функцию остеобластов. Ген ESR1 активно изучался, поскольку он имеет полиморфные сайты PvuII (rs2234693) и XbaI (rs9340799). Сайт XbaI был определен, как фактор развития сколиоза в выборках китайских и японских пациентов, он был связан с предрасположенностью к сколиозу, его развитием и аномальным ростом позвоночника [11, 17, 53]. В других выборках из китайской популяции пациентов с двойным искривлением позвоночника нашли связь сайта PvuII с такой формой сколиоза [49, 50]. Как и для других групп генов, связь генов, связанных с ростом и половым созреванием, с предрасположенностью к сколиозу была показана только на небольших выборках пациентов [59], и такая связь не подтвердилась, когда исследованию подвергались большие выборки [18].

Большой группе японских исследователей [21] удалось показать связь генетических вариантов гена GPR126 с развитием подросткового идиопатического сколиоза. Ген GPR126 активно экспрессируется в хрящевой ткани, и нокадаун этого гена у рыбок данио вызывает задержку окостенения при развитии позвоночника. Коллектив российских ученых при исследовании большой выборки пациентов с подростковым идиопатическим сколиозом из Центральной России обнаружил, что аллель -509T и генотип -509TT гена TGFB1 (бета субъединица трансформирующего фактора роста) значимо связаны с увеличенным риском идиопатического сколиоза как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, у женщин была выявлена связь этого маркера с ранним проявлением сколиоза и тяжестью искривления позвоночника [45]. На небольшой выборке из корейской популяции

была показана связь снипов rs2449539 в lysosomal-associated transmembrane protein 4 beta (LAPTM4B) и rs5742612 в insulin-like growth factor 1 (IGF1) с предрасположенностью к сколиозу и степенью его выраженности [32, 57, 58]. На репрезентативной выборке из китайской популяции удалось выявить корреляцию между снипами rs12459350 в гене DOT1L и rs4794665 в гене C17orf67 с предрасположенностью к подростковому идиопатическому сколиозу и скоростью роста в период полового созревания [24]. Другая группа из Китая на большой выборке показала, что снипы rs11190870, rs625039 и rs11598564, расположенные рядом с геном LBX1 (ladybird homeobox 1), связаны с предрасположенностью к идиопатическому сколиозу, но не имеют связи со степенью его выраженности [13]. Однако авторы исследования одного из этих снипов на независимой репрезентативной выборке показали, что rs11190870 связан со степенью проявления сколиоза. По их данным, пациенты с TT генотипом имеют больший угол искривления позвоночника (угол Cobb), чем пациенты с TC или CC генотипами [19]. Zhou et al. [61] показали на достоверно большой выборке статистически значимую связь между предрасположенностью к сколиозу и степенью его выраженности и rs708567 в гене IL17RC (interleukin-17 receptor). Китайские ученые [43] показали, что полиморфизм самого гена NTF3 (neurotrophin 3) не связан с появлением подросткового идиопатического сколиоза, но полиморфизм в промоторе этого гена, а именно rs11063714, связан со степенью кривизны позвоночника и прогрессированием этой кривизны, а также чувствительностью к хирургическому исправлению деформации. Успешность хирургического исправления искривлений позвоночника при идиопатическом сколиозе может быть также обусловлена и генетическими маркерами пациента, такую связь удалось показать Xu et al. [56]. Пациенты с G-аллелем в полиморфном сайте rs9340799 гена ER $\alpha$  и A-аллелем в rs10488682

сайте гена TRN-1 склонны к рецидивам после хирургического исправления деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе. Miller et al. [27, 28] провели анализ сцепления проявлений кифосколиоза с хромосомными регионами и выявили ряд генов, которые они отнесли к перспективным маркерам этого заболевания. В частности, гены Osteoblast-specific factor 2 или periostin, forkhead box O1A, A-kinase anchor protein 11, TBC1 domain family member 4, и glypican 5, по их мнению, могут быть причастны к патогенезу кифосколиоза. Peng et al. [37] показали связь между некоторыми полиморфными локусами в гене G-Protein Estrogen Receptor 1 (GPER) и тяжестью протекания сколиоза. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что большая часть сколиозов обусловлена генетическими причинами, а, по мнению Ogilvie et al. [36], почти все (97 %) пациенты с подростковым идиопатическим сколиозом имеют наследственную предрасположенность к нему.

В табл. 2 представлены данные о позитивной ассоциации идиопатических сколиозов с мутациями в некоторых генах, которые в той или иной степени связаны с патогенезом сколиозов. Эти гены, а точнее специфичные мутации в них, могут быть использованы при разработке и создании диагностической системы на той или иной платформе для выявления генетической природы сколиозов.

### Возможность диагноза предрасположенности к заболеванию сколиозом

Все вышесказанное дает представление о целесообразности разработки тестовых систем для анализа генетической предрасположенности к развитию идиопатических сколиозов и выявления генетических причин врожденных сколиозов. Из анализа литературных источников видно, что большое количество исследований, направленных на поиск генетических маркеров сколиоза, проводилось на выборках из стран Юго-Восточной

Таблица 2

Позитивная генетическая ассоциация с идиопатическим сколиозом

Ген	Число исследованных случаев и контролей	Фенотип (угол Cobb)	Популяция
MATN1	50/100	>5°	Итальянская
	419/750	Не изучалось	Китайская
TIMP2	570/210	>20°	Китайская
MMP3	53/206	25–125°	Итальянская
CALM1	67 (40 with thoracic curve)/100	>30°	Китайская
IL6	53/206	25–125°	Итальянская
	198/120	>10°	Корейская
VDR	198/120	>10°	Корейская
TNFRSF11B (OPG)	198/0	>10°	Корейская
MTNR1B	Stage I: 472/304	>20°	Китайская
	Stage II: 342/347 (umbilical cord blood controls)		
TRP1	103/107	>30°	Китайская
ESR1 (alpha)	202/174	25–125°	Китайская
	304/0	>10°	Японская
	67 (40 with thoracic curve)/100	>30°	Китайская
ESR2 (beta)	218/140	12–135°	Китайская
GPER (GPR30)	389/338	>15°	Китайская
IGF1	506/227	>20°	Китайская

Азии (Китай, Корея, Япония). Меньше исследовали популяции Западной Европы и Северной Америки. На территории России подобных исследований, за единственным исключением [45], не проводили, специфичные маркеры сколиозов для этой территории не описаны. Поэтому имеет смысл провести исследование на репрезентативной выборке пациентов со сколиозами разной этиологии, проходивших лечение в клинике Новосибирского НИИТО для выявления специфичных для данной популяции маркеров наследственной предрасположенности к сколиозам. В Новосибирском НИИТО имеется большая база данных пациентов, собиравшаяся более 30 лет. Все случаи в этой базе хорошо охарактеризованы и классифицированы, поэтому имеется возможность найти связи каких-либо генетических маркеров с конкретными клиническими формами сколиозов. В базу данных включены не только представители европеоидной расы, но и монголоидной: буряты, тувинцы, хакасы, якуты и другие восточно-

азиатские и североазиатские народы. Поскольку они имеют родство и давние исторические связи с другими народами Восточной и Юго-Восточной Азии, для которых выявлены генетические маркеры сколиозов, то вполне возможно найти такие же маркеры и в российских популяциях монголоидов. Популяция европеоидов в Сибирском регионе тоже имеет свои особенности из-за активной миграции из центральных областей России и Восточной Европы и смешивания с местными и среднеазиатскими монголоидами; в популяции европеоидов Сибири могли сформироваться свои уникальные наборы маркеров предрасположенности к сколиозам. Кроме того, сибирская популяция в целом может характеризоваться отличными от других популяций частотами встречаемости таких маркеров. Ожидается, что полученные в ходе исследования результаты будут уникальными и дадут возможность сформировать список генетических маркеров, наиболее представленных в регионе. Дополнив список выявленных маркеров дан-

ными из литературных источников, чтобы он был максимально информативным, возможно разработать тестовую систему для выявления генетической предрасположенности к сколиозам на базе ДНК-микрочиповой технологии. Если бы набор маркеров (генов и мутаций в них) был небольшой, то имело бы смысл разработать систему для выявления этих мутаций на платформе ПЦР-технологий, однако набор генетических маркеров сколиозов, по нашим представлениям, уже достаточно велик для того, чтобы применить биочиповую технологию для их анализа. Создание ДНК-микрочипа для выявления специфических мутаций позволит одновременно анализировать все помещенные на него маркеры и получать более полную информацию о генетическом бэкграунде пациента. Это существенно ускорит, упростит и удешевит анализ и получение важной информации. Кроме того, такой узконаправленный ДНК-микрочип будет не только удобным инструментом для скрининговых исследований пациентов, но его также можно будет использовать, как исследовательский инструмент при изучении больших и малых популяций для выявления локальных генетических маркеров сколиозов.

Подобные тест-системы позволяют выявлять генетическую предрасположенность к сколиозам при скрининговых обследованиях населения либо на ранних стадиях заболевания по назначению врача, если в семье пациента имеются случаи заболевания. Информация о генетических предпосылках заболевания поможет лечащему врачу выбрать адекватный метод лечения. Такие разработки в мире ведутся, первые тестовые системы уже созданы. Например, «ScoliScore™ AIS Prognostic Test» ([www.scoliscore.com/Default1p68.html](http://www.scoliscore.com/Default1p68.html)) используется в ряде ортопедических клиник в США ([www.indianaspinegroup.com](http://www.indianaspinegroup.com), [www.schumacherchiropractic.com/What-is-ScoliScore-Test.html](http://www.schumacherchiropractic.com/What-is-ScoliScore-Test.html)) и помогает лечащим врачам выявить генетические причины сколиозов и выбрать стратегию лечения. В 2012 г. ведущий

вертебрологический журнал «Spine» опубликовал результаты тестирования «ScoliScore™ AIS Prognostic Test», которые убедительно показали, что предсказание рисков развития заболевания и сложности его протекания, сделанные при помощи биочипа, намного точнее, чем сделанные классическими методами [44]. В России зарегистрирован патент «Способ прогнозирования риска развития идиопатического сколиоза у детей» (№ 2456925). Метод основан на ПЦР с последующей рестрикцией полученных ПЦР-фрагментов. При выявлении генотипа -509ТТ прогнозируют повышенный риск развития идиопатического сколиоза. При выявлении генотипов -509СТ и -509СС прогнозируют отсутствие риска развития идиопатического сколиоза у детей. Способ позволяет прогнозировать риск развития идиопатического сколиоза у детей на основании выявления полиморфизма гена C-509Т, трансформирующего фактора роста β1. Однако этот метод

подразумевает анализ только одного из генетических маркеров, которых, исходя из приведенных в этом обзоре данных, гораздо больше.

В этом обзоре проанализировали более 60 исследований, связанных с поиском и анализом генетических факторов, влияющих на предрасположенность к сколиозам. Несмотря на то что подобные исследования ведутся уже давно и в них вовлечены гены, ассоциированные с развитием структуры соединительной ткани, образованием и метаболизмом костной ткани, сигнальными путями мелатонина, половым созреванием и ростом, генетическая основа этиологии все еще не ясна до конца, прогноз появления и развития сколиоза остается неким видом искусства, а не рутинной медицинской процедурой.

Основным препятствием при генетических исследованиях сколиозов является их фенотипическая и генетическая гетерогенность. Хотя самих исследований проводилось много,

но не во всех удалось найти выраженную позитивную связь генетического признака и клинической формы сколиоза. Ожидается, что в ближайшее время геномные исследования выявят генетические факторы, надежно ассоциированные с предрасположенностью к идиопатическим и врожденным сколиозам, что поможет лучше понять их вклад в патогенез заболеваний. Важным вопросом будет, как такие факторы, по отдельности и вместе, количественно определяют риск заболевания. Количественный анализ и стратификация наборов таких данных может также дать более точное определение клинических подтипов внутри диагнозов. Идентификация новых генетических факторов в основе заболеваний сколиозом позволит в дальнейшем точнее рассчитывать риски появления и развития болезни и использовать при ее лечении менее инвазивные формы терапии.

## Литература/References

1. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. Хирургия деформаций позвоночника. Новосибирск, 2011. [Mikhailovsky MV, Fomichev NG. Surgery of Spinal Deformities. Novosibirsk, 2011. In Russian].
2. Aulisa L, Papaleo P, Pola E, et al. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine*. 2007;32:2700–2702.
3. Bae JW, Cho CH, Min WK, et al. Associations between matrilin-1 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis curve patterns in a Korean population. *Mol Biol Rep*. 2012;39:5561–5567. doi: 10.1007/s11033-011-1360-7.
4. Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, et al. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;(274): 305–310.
5. Chen Q, Zhang Y, Johnson DM, et al. Assembly of a novel cartilage matrix protein filamentous network: molecular basis of differential requirement of von Willebrand factor A domains. *Mol Biol Cell*. 1999; 10:2149–2162.
6. Chen Z, Tang NL, Cao X, et al. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:525–532. doi: 10.1038/ejhg.2008.203
7. Chen ZJ, Qiu Y, Yu Y, et al. [Association between polymorphism of Matrilin-1 gene (MATN1) with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2009;47:1332–1335.
8. Davies BR, Duran M. Malformations of the cranium, vertebral column, and related central nervous system: morphologic heterogeneity may indicate biological diversity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67:563–571.
9. Riseborough EJ, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am*. 1973;55:974–982.
10. Emery AE, Rimoin DL, eds. Principles and Practice of Molecular Genetics. NY: Churchill Livingstone, 1990.
11. Esposito T, Uccello R, Caliendo R, et al. Estrogen receptor polymorphism, estrogen content and idiopathic scoliosis in human: a possible genetic linkage. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;116:56–60. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.04.010.
12. Eun IS, Park WW, Suh KT, et al. 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.
13. Gao W, Peng Y, Liang G, et al. Association between common variants near LXB1 and adolescent idiopathic scoliosis replicated in the Chinese Han population. *PLoS One*. 2013;8:e53234. doi: 10.1371/journal.pone.0053234.
14. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2012;21: 1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6.
15. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J*. 2012;21:1069–1074. doi: 10.1007/s00586-011-2074-1.
16. Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis. *Spine*. 2002;27: 2357–2362.
17. Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphism analysis. *Stud Health Technol Inform*. 2002;91:90–96.
18. Janusz P, Kotwicki T, Andrusiewicz M, et al. XbaI and PvuII polymorphisms of estrogen receptor 1 gene in females with idiopathic scoliosis: no association

- with occurrence or clinical form. *PLoS One*. 2013;8:e76806. doi: 10.1371/journal.pone.0076806.
19. **Jiang H, Qiu X, Dai J, et al.** Association of rs11190870 near *LBX1* with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility in a Han Chinese population. *Eur Spine J*. 2013;22:282–286. doi: 10.1007/s00586-012-2532-4.
  20. **Jiang J, Qian B, Mao S, et al.** A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (*timp-2*) gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2011;37:41–47. doi:10.1097/BRS.0b013e31820e71e3.
  21. **Kou I, Takahashi Y, Johnson TA, et al.** Genetic variants in *GPR126* are associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet*. 2013;45:676–679. doi: 10.1038/ng.263.
  22. **Lee JS, Suh KT, Eun IS.** Polymorphism in interleukin-6 gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:1118–1122. doi: 10.1302/0301-620X.92B8.23676.
  23. **Liu Z, Tang NL, Cao XB, et al.** 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.
  24. **Mao S, Xu L, Zhu Z, et al.** 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.
  25. **Marosy B, Justice CM, Nzegwu N, et al.** Lack of association between the *aggreca* gene and familial idiopathic scoliosis. *Spine*. 2006;31:1420–1425.
  26. **McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, et al.** Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet*. 2011;12:92. doi: 10.1186/1471-2350-12-92.
  27. **Miller NH, Justice CM, Marosy B, et al.** Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis. *Spine*. 2005;30:1181–1187.
  28. **Miller NH, Marosy B, Justice CM, et al.** Linkage analysis of genetic loci for kyphoscoliosis on chromosomes 5p13, 13q13.3, and 13q32. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1059–1068.
  29. **Miller NH, Mims B, Child A, et al.** Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res*. 1996;14:994–999.
  30. **Morroc M, Czibula A, Grorzer ZB, et al.** 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.
  31. **Montanaro L, Parisini P, Gregg T, et al.** Evidence of a linkage between *matrilin-1* gene (*MATN1*) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2006;1:21.
  32. **Moon ES, Kim HS, Sharma V, et al.** Analysis of single nucleotide polymorphism in adolescent idiopathic scoliosis in Korea: for personalized treatment. *Yonsei Med J*. 2013;54:500–509. doi: 10.3349/ymj.2013.54.2.500.
  33. **Morcueude JA, Minhas R, Dolan L, et al.** Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2003;28:2025–2028.
  34. **Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW.** Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2011;36:37–40. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e8755b.
  35. **Nowak R, Szota J, Mazurek U.** Vitamin D Receptor gene (*VDR*) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:259. doi: 10.1186/1471-2474-13-259.
  36. **Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, et al.** The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine*. 2006;31:679–681.
  37. **Peng Y, Liang G, Pei Y, et al.** Genomic polymorphisms of G-protein estrogen receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop*. 2012;36:671–677. doi: 10.1007/s00264-011-1374-8.
  38. **Pourquie O.** Vertebrate segmentation: from cyclic gene networks to scoliosis. *Cell*. 2011;145:650–663. doi: 10.1016/j.cell.2011.05.011.
  39. **Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al.** Lack of association between the promoter polymorphism of the *MTNR1A* gene and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2008;33:2204–2207. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817e0424.
  40. **Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al.** Melatonin receptor 1B (*MTNR1B*) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2007;32:1748–1753.
  41. **Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al.** Genetic association study of growth hormone receptor and idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;462:53–58.
  42. **Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al.** The role of melatonin receptor 1B gene (*MTNR1B*) in adolescent idiopathic scoliosis – a genetic association study. *Stud Health Technol Inform*. 2006;123:3–8.
  43. **Qiu Y, Mao SH, Qian BP, et al.** A promoter polymorphism of neurotrophin 3 gene is associated with curve severity and bracing effectiveness in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2012;37:127–133. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823e5890.
  44. **Roye BD, Wright ML, Williams BA, et al.** Does ScolioScore provide more information than traditional clinical estimates of curve progression? *Spine*. 2012;37:2099–2103. doi: 10.1097/BRS.0b013e31825eb605.
  45. **Ryzhkov II, Borzilov EE, Churnosov MI, et al.** Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2013;38:E699–E704. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
  46. **Shyy W, Wang K, Gurnett CA, et al.** 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.
  47. **Suh KT, Eun IS, Lee JS.** Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2010;19:1545–1550. doi: 10.1007/s00586-010-1385-y.
  48. **Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, et al.** Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in *MATN1*, *MTNR1B*, *TPH1*, and *IGF1* in a Japanese population. *J Orthop Res*. 2011;29:1055–1058. doi: 10.1002/jor.21347.
  49. **Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, et al.** Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res*. 2011;29:834–837. doi: 10.1002/jor.21322.
  50. **Tang NL, Yeung HY, Lee KM, et al.** A relook into the association of the estrogen receptor [ $\alpha$ ] gene (*PvuII*, *XbaI*) and adolescent idiopathic scoliosis: a study of 540 Chinese cases. *Spine*. 2006;31:2463–2468.
  51. **Wang H, Wu Z, Zhuang Q, et al.** Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese. *Spine*. 2008;33:2199–2203. doi: 10.1097/BRS.0b013e31817c03f9.
  52. **Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JC, et al.** Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet*. 2008;371:1527–1537. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60658-3.
  53. **Wu J, Qiu Y, Zhang L, et al.** Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2006;31:1131–1136.
  54. **Wynne-Davies R.** Genetic aspects of idiopathic scoliosis. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15:809–811.
  55. **Wynne-Davies R.** Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg Br*. 1968;50:24–30.
  56. **Xu L, Qiu X, Sun X, et al.** Potential genetic markers predicting the outcome of brace treatment in patients

- with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2011; 20:1757–1764. doi: 10.1007/s00586-011-1874-7.
57. **Yang Y, Wu Z, Zhao T, et al.** 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.
58. **Yeung HY, Tang NL, Lee KM, et al.** Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2006; 123:18–24.
59. **Zhang HQ, Lu SJ, Tang MX, et al.** Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2009; 34:760–764. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818ad5ac.
60. **Zhao D, Qiu GX, Wang YP, et al.** Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor- $\alpha$  gene. *Orthop Surg.* 2009; 1:222–230. doi: 10.1111/j.1757-7861.2009.00038.x.
61. **Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, et al.** 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.
62. **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. In Chinese.
63. **Zorkol'tseva IV, Liubinskii OA, Sharipov RN, et al.** [Analysis of polymorphism of the number of tandem repeats in the aggrecan gene exon G3 in the families with idiopathic scoliosis]. *Genetika.* 2002; 38: 259–263. In Russian.

**Адрес для переписки:**

Кузнецов Сергей Борисович  
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,  
Новосибирский НИИТО,  
sergei\_kuznetsov@yahoo.com

**Address correspondence to:**

Kuznetsov Sergey Borisovich,  
NIITO, Frunze str., 17,  
Novosibirsk 630091, Russia,  
sergei\_kuznetsov@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 11.12.2014

Сергей Борисович Кузнецов, канд. биол. наук; Михаил Витальевич Михайловский, д-р мед. наук, проф.; Михаил Анатольевич Садовой, д-р мед. наук, проф.; Анастасия Викторовна Корель, канд. биол. наук, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; Екатерина Владимировна Мамонова, канд. эконом. наук, Инновационный медико-технологический центр, Новосибирск.

Sergey Borisovich Kuznetsov, PhD in Biology; Mikhail Vitalyevich Mikhailovskiy, MD, DMSc, Prof.; Mikhail Anatolyevich Sadovoy, MD, DMSc, Prof.; Anastasiya Viktorovna Korel, PhD in Biology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyan; Ekaterina Vladimirovna Mamonova, PhD in Economy, Innovation Medical Technology Center, Novosibirsk, Russia.

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

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

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

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

Тел.: 8 (383) 363-39-81