



ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ?

А.М. Зайдман

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия

В лекции на основе многолетнего опыта исследований рассмотрены спорные вопросы о деформации позвоночника и сделаны некоторые обобщения. Дано определение сколиотической болезни. Это нарушение морфогенеза позвоночника в раннем эмбриогенезе, реализуемое на стадии роста в деформацию позвоночника с клиническими вариантами течения, зависящими от степени нарушения морфогенеза. Эктопическая локализация в пластинке роста тел позвонков клеток, производных нервного гребня, генетически не детерминированных к хондрогенезу и процессу роста — этиологический фактор сколиотической болезни. Локальное нарушение хондрогенеза в пластинке роста тел позвонков — причина асимметрии роста и формирования деформации позвоночника. Вариабельность структурных изменений и прогноз прогрессирования зависят от степени нарушения морфогенетических процессов, заложенных в эмбриогенезе. Фенотип сколиотического позвоночника — первичная сколиотическая, кифотическая деформация позвоночника с вариантами течения, зависящими от стадии болезни.

Перспектива исследований: создание экспериментальной модели сколиотической болезни с клиническими вариантами течения и разработка превентивной коррекции исследуемой патологии.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, сколиотическая болезнь, фенотип, морфогенез позвоночника.

Для цитирования: Зайдман А.М. Что же такое идиопатический сколиоз? // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 4. С. 104–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.4.104-110>.

WHAT IS IDIOPATHIC SCOLIOSIS?

A.M. Zaidman

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia

The lecture, based on long experience of research, addresses controversial issues in spinal deformity together with some generalizations. The term of scoliosis is defined as a violation of the spine morphogenesis during the early embryonic development, which, in the process of growth, develops into spinal deformity with clinical variants depending on the degree of morphogenesis violation. The etiological factor of scoliosis is ectopic localization of neural crest-derived cells, which are not genetically deterministic to chondrogenesis and the growth process, in the vertebral body growth plates. The local violation of chondrogenesis in the vertebral body growth plates is a cause of the growth asymmetry and spinal deformity development. The variability of structural changes and the progression prediction depend on the degree of violation of morphogenetic processes laid down during embryogenesis. A phenotype of scoliosis is the primary scoliotic or kyphotic deformity of the spine with variants of the disease course depending on its stage.

Research Perspective: the creation of an experimental model of scoliosis with clinical variants and the development of preventive correction of the studied pathology.

Key Words: idiopathic scoliosis, scoliotic disease, phenotype, morphogenesis of the spine.

Please cite this paper as: *Zaidman AM. What is idiopathic scoliosis?*

Hir. Pozvonoc. 2016;13(4):104–110. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.4.104-110>.

*Клетки человека в культуре
открыли эру прямого изучения
многих болезней в эксперименте.
Л.С. Соболев*

Древняя Греция. Остров Кос. Здесь жил и творил знаменитый врач Гиппократ, принадлежавший к роду асклепиадов — династии врачей, которые, как считалось, ведут свое происхождение от бога Асклепия. Гиппократ первым описал сколиотическую деформацию позвоночника: «Изуродованное тело больного напоминает корявый древесный ствол с могучими ветвями — сильными руками и ногами и безобразным горбом». Гиппократ по праву может считаться первым ортопедом [1].

В далекие времена неотвратимой карой Божьей считалось иметь деформированный позвоночник. «Посмотри

на дела Божьи — разве можно исправить то, что Бог искривил», — так гласило Писание. Подобная неотвратимость в более поздние времена определялась метким высказыванием: «Сколиоз — это крест ортопедии». Но попытки найти пути исцеления и понять причину болезни были сделаны уже во времена Гиппократа. Он развивает свои мысли о необходимости освободить медицину от слепой веры в сомнительную мудрость прошлого и сделать ее наукой. Гиппократ положил начало описанию болезни, фиксируя на папирусе ежедневные наблюдения за больными. Почему у одних больных спина искривлена в виде дуги, а у других — и в верхних, и в нижних ее отделах? Возможно ли, что это зависит от разных причин? Необходимо понять механизмы развития болезни, только так можно найти пути лечения изуродованного позвоночника. Одной из причин сколиоза Гиппократ считал позиционные нарушения, то есть нару-

шения биомеханики. Боль и деформацию позвоночника, возникающие в результате позиционных нарушений, можно лечить, укрепляя мышцы и придавая телу нужное положение, так считал и так лечил больных сколиозом Гиппократ. Для этой цели была разработана система гимнастики и водных процедур.

Под звуки флейты в просторном зале пациенты с деформациями позвоночника лечились особыми упражнениями, направленными на укрепление мышц. Гиппократ уже знал, что у этих больных развились изменения в органах дыхания. Громкое пение, дыхательные упражнения были способом профилактики таких осложнений. Кроме того, применялись термы, водные процедуры, которые смягчали мышцы. Грубые формы деформации позвоночника Гиппократ лечил при помощи вытяжения, применяя тяги и противотяги. Одним из прогрессивных взглядов Гиппократа было предложение о семейной зависимости сколиоза. Он писал, что «признаки болезни заметны у дочери, но причины следует искать в матери» [1]. Но позиционная теория в те времена была главенствующей. Приверженцем этой теории был Гален (131–201 гг. до н.э.), который одним из первых создал модель деформации позвоночника у животных, придавая им вынужденное положение. В тот период прочно вошла в обиход великолепная триада Галена (лордоз, кифоз и сколиоз), характеризующая разные типы деформаций позвоночника [1]. Гален описал так называемое вращение позвонка – строфоз, но этот термин не прижился и впоследствии был заменен на термин «торсия». Хотя сам термин «вращение» не имеет под собой материальной основы [2]. Страдания больных, уродливое тело, ранняя смертность не могли оставить равнодушными врачей, отличавшихся не только наблюдательностью, но и пытливым умом. Врач и ученый – в те времена это были синонимами.

Средние века не внесли ничего существенного в развитие учения о сколиозе. По-прежнему господствовала позиционная теория возникновения сколиоза, но экспериментальных исследований и теоретических обобщений сделано не было. Этот застой продолжался до середины V в., эпохи Ренессанса, эпохи Просвещения. В этот период преобладали анатомические изыскания Рафаэля, Дюрера, Монтеня, Микеланджело. Больше других внес в науку о строении и кровообращении позвоночника, мышечной, сухожильной систем Леонардо да Винчи. «Мышцы поддерживают позвоночник в прямом положении подобно тому, как ванты, привязанные к мачте, поддерживают борта кораблей, с которыми они соединены» – Леонардо, подобно Галену, состоявшему врачом при гладиаторах, отыскивал в строении тела механический смысл. «Позвоночник не мог бы выдержать тяжести головы, если бы его с обеих сторон не поддерживали сильные связки, которые греки называют «тенонтес», то есть тянущие. При всех сгибаниях связки и мышцы одной из сторон должны быть напряжены и удерживают позвоночник от западания» («Анатомия» Леонардо да Винчи) [1]. Леонардо изображал на рисунках изменения формы позвоночника при движениях тела. XVIII в. символизирует переход к эпохе

Просвещения, когда жил и творил Гарвей, прославившийся своими энциклопедическими знаниями. «Всякое исследование следует выводить из его причины и, главным образом, из материальной действующей причины» [1].

После экскурсии в далекое прошлое позволим себе не делать обзора литературы, а сразу обратиться к спорным вопросам, которые, возможно, внесут некоторую точность в определение идиопатического сколиоза и обоснуют материальную причину этой патологии.

Итак, спорные вопросы, касающиеся идиопатического сколиоза. Болезнь или синдром? Если болезнь, то существуют ли единые клинические, морфологические, генетические критерии идиопатического сколиоза? Является ли идиопатический сколиоз нарушением развития? Если да, то на какой стадии происходит нарушение развития и каков период реализации патологического процесса? Какова роль средовых факторов в этиологии идиопатического сколиоза? Существует ли зависимость от генетических факторов? Что такое фенотип сколиотического позвоночника при идиопатическом сколиозе? Попытаемся разобраться в этом сложном перечне вопросов.

Можно ли считать идиопатический сколиоз самостоятельной болезнью? Каковы критерии идиопатического сколиоза как болезни? Обратимся к определению: болезнь – это состояние организма, характеризующееся повреждением органов и тканей в результате действия патогенных факторов и развертывания патогенетических механизмов, направленных на ликвидацию повреждений. Болезнь может быть обусловлена пороками развития или генетическими дефектами. Какая формулировка может быть применена к определению сколиоза как болезни? Стоит ли рассматривать сколиоз как синдром?

Рассмотрим идиопатический сколиоз применительно к перечисленным определениям болезни.

Существует ли единый субстрат, единая морфология при идиопатическом сколиозе? Опыт исследования более чем 1000 случаев (препаратов) оперированных больных идиопатическим сколиозом позволил ответить на этот вопрос: «Да, существует!». Материальный субстрат патологии – нарушение структурной организации хондробластов пластинок роста тел позвонков на вогнутой стороне деформации позвоночника [3]. Этот признак характерен для всех стадий сколиотической болезни. На вогнутой стороне деформации в пластинках роста располагаются малодифференцированные, примитивные клетки, которые не коммитированы к процессам дифференцировки и остеогенезу [5]. На фоне продолжающегося роста на выпуклой стороне и отсутствия на вогнутой формируется деформация позвоночника. Морфологические, биохимические, ультраструктурные данные подтверждают асимметрию роста как патогенетический механизм идиопатического сколиоза [3, 4]. Является ли деформация позвоночника защитным механизмом, направленным на ликвидацию повреждающего очага, как это дано в определении болезни? Скорее, это приспособительный механизм к новым биомеханическим

условиям – создание определенной статической устойчивости в патологических обстоятельствах функционирования позвоночника.

Идиопатический сколиоз – это, несомненно, самостоятельная болезнь, для которой должно быть дано свое определение, отличное от соматической патологии.

Второе определение болезни, применительно к идиопатическому сколиозу, будет рассмотрено ниже.

Является ли идиопатический сколиоз синдромом? Синдром – совокупность симптомов с общим патогенезом. Может рассматриваться как самостоятельное заболевание или стадия болезни. Действительно, сколиотические деформации встречаются и при других патологиях: болезни Марфана, дегенеративных заболеваниях и т.д., но это вторичные деформации, патогенез, морфология этих сколиозов отличается от деформации при идиопатическом сколиозе. Клинические признаки вторичных деформаций позвоночника могут быть одинаковы, но этиология и подходы к лечению должны учитывать наличие основной причины болезни.

Идиопатический сколиоз как любая болезнь характеризуется своим особым фенотипом.

Фенотип (phaino – являю, обнаруживаю и typos – образец) – совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Фенотип – совокупность признаков особи, доступная для наблюдения. Фенотип – есть результат реализации генотипа в определенных условиях среды [6].

В определениях фенотипа видны разные подходы. Фенотип – это технический термин, но он должен нести значимую информацию о болезни и быть четко тестируемым. Почему это так важно, особенно для идиопатического сколиоза? Подбор больных для исследований (особенно генетических) должен быть однородным, но идиопатический сколиоз по своим клиническим признакам может быть разным: S- или C-образный сколиоз, I–IV ст., кифоз с реберным горбом или без, может иметь разную локализацию – поясничную или грудную. Как трактовать – как единый фенотип, но разные стадии патологии или каждую разновидность деформации, но отдельный фенотип?

Gorman et al. [11] писали: «Идиопатический сколиоз характеризуется фенотипической изменчивостью – разной морфологией, величиной деформации, возрастом начала заболевания, скоростью прогрессирования и разными прогнозами. Можно ли считать эти признаки разной стадией болезни или отдельным фенотипом? Что включает в себя понятие «фенотип»? Можно ли считать фенотипической изменчивостью процесс прогрессирования, возраст начала заболевания, локализацию (грудной, поясничный), выраженность сколиоза (I–IV ст.) и т.д., является ли это фенотипической изменчивостью или стадиями процесса? Если вторичная кривизна является компенсаторной, то это стадия болезни или новый фенотип? Праволевосторонняя деформация – это особый фенотип? Несомненно одно: термин «фенотип» должен нести, прежде всего, значимую информацию о патологии.

Наиболее полным клиническим определением фенотипа сколиоза мы считаем следующее: «Деформация позвоночника и ее клинические проявления, включающие асимметрию туловища с соответственными клиническими проявлениями; нарушение анатомии и функции внутренних органов (сердца, диафрагмы, сосудов), степень нарушения зависит от тяжести деформации; состояние нервной системы в зависимости от этиологии» [73].

Состояние нервной системы в настоящей лекции не рассматривается, так как для идиопатического сколиоза подобный подход исключается. Обсуждение этого признака деформации применительно для вторичных сколиозов.

В определение фенотипа должны быть включены данные о первичном (идиопатическом) или вторичном (синдромальном) сколиозе. Подобные варианты в определении фенотипа и трудности в поиске истины вполне объяснимы. Под покровом одинакового фенотипа могут скрываться разные генетические конструкции [6]. Следовательно, для правильной трактовки фенотипа необходимо знание генетической конструкции (генотипа) идиопатического сколиоза. Генотип – набор генов, определяющих развитие рассматриваемых признаков [6]. К сожалению, поиск гена/генов, ответственных за развитие идиопатического сколиоза, до сих пор не увенчался успехом. Почему усилия ученых всего мира пока остаются безрезультатными? На этот вопрос попытались ответить Gorman et al. [11], которые проанализировали 50 самых репрезентативных генетических исследований за последние 10 лет. В крови больных идиопатическим сколиозом родственников были исследованы гены-кандидаты, связанные со структурой и синтезом матрикса хряща, энхондральным остеогенезом [11–19] в разных популяциях. Ассоциации с этими генами не выявлено. Исследовались группы генов-кандидатов, связанных с остеогенезом и костным метаболизмом [20–29], с сигнальным путем и рецептором мелатонина [30–37]. Рассматривались соматотропные и андрогенные гены [29, 38–50]. Большинство этих исследований не показали ассоциаций с идиопатическим сколиозом, не реплицировались в других когортах, как в однородных, так и отличающихся по этническому признаку. Анализ полногеномных [25–27, 51, 52–54] и ассоциативных исследований также показал, что генетическая основа этиологии и прогноза идиопатического сколиоза остается неясной. Не удалось идентифицировать гены восприимчивости к идиопатическому сколиозу, не определены гены модификаторы болезни, не объяснены причины прогрессирования и непрогрессирования сколиоза. Причиной подобных неудач Gorman et al. [11] считают генетическую и фенотипическую гетерогенность идиопатического сколиоза. Так ли это?

Почему до сих пор в крови больных не находят того единственного гена, который является причиной идиопатического сколиоза?

А что если генетическая зависимость связана с другим временным отрезком, на который направлены исследования генетиков? А не ответят ли хондробласты вогнутой

стороны деформации пластинок роста на вопрос: «Почему они молчат – не дифференцируются и не участвуют в морфогенезе позвоночника?»

Мы попытались получить ответ путем исследования экспрессии методом R-Time генов, сопряженных с ростом (INH, PAX1, PAX9, COX9), синтезом матрикса, метаболизмом (ACAN, LUM, VCAN, COL1H, COL12A1, HALPN1), генами сульфатирования и трансмембранного транспорта (DTDST, CHST1, CHST3) [55]. Анализ показал, что синтез хондробластами коровых белков протеогликанов сохранен, но нарушены синтез линк-белка и функция ростковых транскрипционных факторов, не реагирующих на сигналы дифференцировки и пролиферации. Факторный анализ выявил выраженные отличия фенотипа хондробластов пластинок роста у больных идиопатическим сколиозом от нормы. Следовательно, это другие клетки, которые не воспринимают сигналов факторов роста и гормона роста. В таком случае возникла необходимость идентифицировать фенотип этих клеток [56].

Идентификация клеток проводилась методом культивирования, так как известно, что клетки в культуре проходят ранние стадии морфогенеза. Методами традиционной морфогистохимии, иммуногистохимии соответствующими антителами было показано, что на вогнутой стороне деформации позвоночника локализуются клетки нейтрального ряда: крупные мультиполярные клетки с одним длинным аксоном и многими ветвящимися дендритами. В этих клетках экспрессировались нейтральные белки NF-200 и β -тубулин. Отростки и клетки формировали контакты. В цитоплазме локализовалась гранулярная субстанция Ниссля. На аксонах и телах клеток локализовались аксонные холмики и были сформированы синапсы [57].

В глиальных клетках экспрессировались астроцитарный и глиальный белки, цитоплазма и отростки окрашивались по Кохалу и Гомери. Таким образом, установлено, что в пластинках роста вогнутой деформации позвоночника присутствуют клетки нейтрального генеза, которые отсутствуют в нормальных образцах и на выпуклой стороне деформации. На выпуклой стороне деформации располагались клетки хондрогенного ряда со всеми морфологическими и генетическими маркерами [56].

Каким образом клетки нейтрального генеза могут быть локализованными в пластинках роста тел позвонков?

В организме человека и животных существуют удивительные клетки, которые в последние годы привлекают все большее внимание исследователей [8, 9, 10]. Эти клетки являются исходными для вегетативной нервной системы, мозгового вещества надпочечников, формируют ганглии, лицевой скелет, они и в коже, и в сердце – они вездесущи. В связи с возможностью дифференцироваться в разные клетки их по праву считают полипотентными [58, 59]. На ранней стадии эмбриогенеза из спинно-мозговой трубки отделяются клетки, которые были названы клетками нервного гребня.

Как явствует из большого количества работ, клетки нервного гребня на стадии гастрюляции путешествуют по фор-

мирующемуся зародышу [10]. Один из таких путей лежит через склеротомы. По выходе из склеротом эти клетки формируют чувствительные ганглии [60, 61]. В склеротомах при неблагоприятных условиях эти клетки и задерживаются, как видно, навсегда [62]. Здесь они, фигурально говоря, маскируются под хондробласты. Существует закономерность: клетки нервного гребня приобретают фенотип тех клеток, в окружении которых они оседают [63]. Процесс ингибирования движения клеток нервного гребня – это генетически зависимый процесс [62]. Необходимо заметить, что в эмбриогенезе все процессы сопряжены и взаимозависимы: во время миграции клеток нервного гребня в склеротомах происходит хондрогенная дифференцировка клеток [59]. Нарушение сегментации склеротомов приводит к формированию уродливых ганглиев [64], следовательно, это закономерный взаимозависимый процесс вертебро- и ганглиогенеза. Депонирование клеток нервного гребня в формирующемся позвонке, вероятно, происходит в результате ингибирования миграции клеток нервного гребня [65]. Ингибирование миграции может быть связано с нарушением экспрессии гена, регулирующего синтез матрикса вдоль миграционного пути [61, 62, 66]. Наличие клеток нервного гребня на вогнутой стороне деформации позвоночника, выявленное нами в процессе исследования 50 случаев идиопатического сколиоза [57], подтверждает возможность депонирования клеток нервного гребня в формирующемся позвоночнике на ранних стадиях эмбриогенеза. Депонированные клетки нервного гребня, как было сказано, приобретают фенотип среды, в которой они оседают, но сохраняют исходный генотип [67]. Этим объясняется отсутствие хондрогенной дифференцировки клеток пластинки роста на вогнутой стороне деформации, что приводит к асимметрии роста и формированию сколиотической деформации. Следовательно, заложенные в эмбриогенезе нарушения морфогенеза позвоночника реализуются в сколиотическую болезнь (термин предложен проф. Я.Л. Цивьяном) со всеми клиническими и морфологическими признаками. Варибельность последних до сих пор не находила объяснений.

Прежде всего, это касается прогрессирования сколиоза. Со значительной долей вероятности позволим себе высказать собственные предположения, основанные на анализе миграции клеток нервного гребня.

Известно, что миграция клеток нервного гребня осуществляется с интервалом 10 мин и расстояние между ними составляет диаметр одной клетки [68]. Ингибирование этапа миграции и количество депонированных клеток может быть разным, что и определяет в последующем нарушение степени хондрогенеза и асимметрию роста. При незначительном количестве депонированных клеток на стадии интенсивного роста (1-я фаза взрывного роста) возникает деформация позвоночника, которая затем нивелируется за счет неизменной пластинки роста или остается на начальной стадии развития (I–II ст. идиопатического сколиоза). Эти данные основываются на предыдущих экспериментальных исследованиях А.М. Зайдман (неопубликованные данные).

При точечном повреждении пластинки роста у растущего животного возникала незначительная деформация, которая в процессе линейного роста нивелировалась и не прогрессировала. При значительном повреждении пластинки роста у животного возникала выраженная деформация, прогрессирующая до окончания роста.

Один из необъяснимых вопросов вертебрологии: причины преимущественного формирования деформации грудного отдела позвоночника. Ответ на него может быть получен из анализа траектории миграции клеток нервного гребня. Так как миграция клеток нервного гребня по туловищному пути проходит только через грудные сомиты, то нарушение движения и депонирование клеток в последующем реализуются в асимметрии роста и формировании деформации именно грудного отдела позвоночника. Формирование поясничной кривизны, надо полагать, связано с нарушением миграции клеток нервного гребня по второму миграционному пути.

Таким образом, анализ дифференцированного культивирования клеток пластинки роста тел позвонков 50 больных идиопатическим сколиозом III–IV ст. позволил выявить причины нарушения роста и формирования деформации позвоночника, высказать предположение о вариабельности клинических проявлений идиопатического сколиоза и дать определение сколиотической болезни.

Фенотип – первичная сколиотическая, кифосколиотическая деформация позвоночника с вариантами течения в зависимости от стадии болезни.

Нарушение морфогенеза позвоночника в раннем эмбриогенезе реализуется на стадиях роста в сколиотическую болезнь с клиническими вариантами ее течения.

Этиологическим фактором сколиотической болезни является эктопическая локализация в пластинке роста тел позвонков клеток, производных нервного гребня, генетически недетерминированных к хондрогенной дифференцировке и процессу роста.

Патогенез: локальное нарушение хондрогенеза пластинок роста тел позвонков у больных идиопатическим сколиозом является причиной асимметрии роста и формирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе.

Структурные изменения позвоночника и прогноз прогрессирования зависят от степени нарушения морфогенетических процессов, заложенных в эмбриогенезе.

Для подтверждения предложенной гипотезы планируются следующие исследования: 1) создание экспериментальной модели сколиотической болезни с клиническими вариантами течения; 2) разработка методов превентивной коррекции сколиотической болезни на основе экспериментальной модели; 3) внедрение результатов исследований в клиническую практику.

Литература/References

1. **Нидхэм Д.** История эмбриологии. М., 1947. [Needham J. A History of Embryology. Moscow, 1947. In Russian].
2. **Зайдман А.М.** Адаптационные формообразовательные механизмы в структурах позвоночника при сколиотической болезни // Хирургия позвоночника. 2011. № 3. С. 89–98. [Zaidman AM. Adaptive morphogenetic mechanisms in scoliotic spine structures. Hir Pozvonoc. 2011;(3):89–98. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2011.3.89-98>.
3. **Зайдман А.М.** Идиопатический сколиоз. Морфология, биохимия, генетика. Новосибирск, 1993. [Zaidman AM. Idiopathic Scoliosis. Morphology, Biochemistry, Genetics. Novosibirsk, 1993. In Russian].
4. **Зайдман А.М., Михайловский М.В., Садовой М.А.** Нейрофиброматоз и сколиоз. Новосибирск, 2011. [Zaidman AM, Mikhailovsky MV, Sadovoy MA. Neurofibromatosis and Scoliosis. Novosibirsk, 2011. In Russian].
5. **Цивьян Я.Л., Зайдман А.М.** Морфогенез сколиоза. Новосибирск, 1978. [Tsiyvan YaL, Zaidman AM. Morphogenesis of Scoliosis. Novosibirsk, 1978. In Russian].
6. **Бородин П.М.** Кошки и гены. М., 2009. [Borodin PM. Cats and Genes. Moscow, 2009. In Russian].
7. **Михайловский М.В., Фомичев Н.Г.** Хирургия деформаций позвоночника. Новосибирск, 2011. [Mikhailovsky MV, Fomichev NG. Surgery of Spinal Deformities. Novosibirsk, 2011. In Russian].
8. **Кнорре А.Г.** Эмбриональный гистогенез. Л., 1971. [Knorre AG. Embryonic Histogenesis. Leningrad, 1971. In Russian].
9. **Карлсон Б.М.** Основы эмбриологии по Пэттену. М., 1983. [Carlson BM. Patten's Foundations of Embryology. Moscow, 1983. In Russian].
10. Токин Б.П. Общая эмбриология. М., 1977. [Tokin BP. General Embryology. Moscow, 1977. In Russian].
11. **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](https://doi.org/10.1007/s00586-012-2389-6).
12. **Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K.** A comprehensive review of genetic association studies. Genet Med. 2002;4:45–61.
13. **Yu W, Gwinn M, Clyne M, Yesupriya A, Khoury MJ.** A navigator for human genome epidemiology. Nat Genet. 2008;40:124–125. DOI: [10.1038/ng0208-124](https://doi.org/10.1038/ng0208-124).
14. **Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, Priestly LM, Smith R, Sykes B.** Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. Clin Orthop Relat Res. 1992;(274):305–310.
15. **Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH.** Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. J Orthop Res. 1996;14:994–999. DOI: [10.1002/jor.1100140621](https://doi.org/10.1002/jor.1100140621).
16. **Zorkol'tseva IV, Liubinskii OA, Sharipov RN, Zaidman AM, Aksenovich TI, Dymshits GM.** [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.
17. **Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, Stevens J, Beck J, Wang K, Weinstein SL, Sheffield V.** Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 2003;28:2025–2028. DOI: [10.1097/01.BRS.0000083235.74593.49](https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000083235.74593.49).
18. **Marosy B, Justice CM, Nzewgu N, Kumar G, Wilson AF, Miller NH.** Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis. Spine. 2006;31:1420–1425. DOI: [10.1097/01.brs.0000219944.18223.52](https://doi.org/10.1097/01.brs.0000219944.18223.52).

19. **Montanaro L, Parisini P, Gregg T, Di Silvestre M, Campoccia D, Rizzi S, Arciola CR.** Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2006;1:21. DOI: 10.1186/1748-7161-1-21.
20. **Chen Q, Zhang Y, Johnson DM, Goetinck PF.** 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.
21. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789–796. [Electronic resource]. URL: <http://www.nature.com/nature/journal/v426/n6968/full/nature02168.html>.
22. **Chen Z, Tang NL, Cao X, Qiao D, Yi L, Cheng JC, Qiu Y.** 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.
23. **Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, Suzuki T, Ito M, Sudo H, Minami S, Kotani T, Kono K, Yanagida H, Taneichi H, Takahashi A, Toyama Y, Ikegawa S.** 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.
24. **McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, Wise CA, Morcuende JA, Morgan TM, Menon R, Muglia LJ.** 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.
25. **Van den Wijngaard A, Pijpers MA, Joosten PH, Roelofs JM, Van Zoelen EJ, Olijve W.** Functional characterization of two promoters in the human bone morphogenetic protein-4 gene. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1432–1441.
26. **Van den Wijngaard A, Mulder WR, Dijkema R, Boersma CJ, Mosselman S, van Zoelen EJ, Olijve W.** Antiestrogens specifically up-regulate bone morphogenetic protein-4 promoter activity in human osteoblastic cells. *Mol Endocrinol*. 2000;14:623–633. DOI: 10.1210/me.14.5.623.
27. **Kindsfater K, Lowe T, Lawellin D, Weinstein D, Akmakjian J.** Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:1186–1192.
28. **Lowe TG, Burwell RG, Dangerfield PH.** Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): can they predict curve progression and severity? *Eur Spine J*. 2004;13:257–265. DOI: 10.1007/s00586-003-0655-3.
29. **Inoue M, Minami S, Nakata Y, Takaso M, Otsuka Y, Kitahara H, Isoke K, Kotani T, Maruta T, Moriya H.** Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform*. 2002;91:90–96.
30. **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.
31. **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.
32. **Yu DM, Wang XM, McCaughan GW, Gorrell MD.** Extraenzymatic functions of the dipeptidyl peptidase IV-related proteins DP8 and DP9 in cell adhesion, migration and apoptosis. *FEBS J*. 2006;273:2447–2460. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05253.x.
33. **Chan V, Fong GC, Luk KD, Yip B, Lee MK, Wong MS, Lu DD, Chan TK.** A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3. *Am J Hum Genet*. 2002;71:401–406. DOI: 10.1086/341607.
34. **Machida M, Dubouset 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.
35. **Machida M, Dubouset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J, Toriyama S.** Pathogenesis of idiopathic scoliosis: SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patients with idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 1994;14:329–335. DOI: 10.1097/01241398-199405000-00010.
36. **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.
37. **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.
38. **Varghese S.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in bone: an overview of regulation and functions. *Front Biosci*. 2006;11:2949–2966.
39. **Ortega N, Behonick DJ, Werb Z.** Matrix remodeling during endochondral ossification. *Trends Cell Biol*. 2004;14:86–93. DOI: 10.1016/j.tcb.2003.12.003.
40. **Brew K, Dinakarandian D, Nagase H.** Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477:267–283. DOI: 10.1016/S0167-4838(99)00279-4.
41. **Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP.** Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol*. 1997;74:111–122.
42. **Ocaka I, Zhao C, Reed JA, Ebenezer ND, Brice G, Morley T, Mehta M, O'Dowd J, Weber JL, Hardcastle AJ, Child AH.** Assignment of two loci for autosomal dominant adolescent idiopathic scoliosis to chromosomes 9q31.2-q34.2 and 17q25.3-qtel. *J Med Genet*. 2008;45:87–92. DOI: 10.1136/jmg.2007.051896.
43. **Jiang J, Qian B, Mao S, Zhao Q, Qiu X, Liu Z, Qiu Y.** A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2012;37:41–47. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31820e71e3.
44. **Aulisa L, Papaleo P, Pola E, Angelini F, Aulisa AG, Tamburrelli FC, Pola P, Logroscino CA.** Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine*. 2007;32:2700–2702. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815a5943.
45. **Compston JE.** Sex steroids and bone. *Physiol Rev*. 2001;81:419–447.
46. **Lambertini E, Penolazzi L, Giordano S, Del Senno L, Piva R.** Expression of the human oestrogen receptor-alpha gene is regulated by promoter F in MG-63 osteoblastic cells. *Biochem J*. 2003;372:831–839. DOI: 10.1042/BJ20021633.
47. **Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y.** Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2006;31:1131–1136. DOI: 10.1097/01.brs.0000216603.91330.6f.
48. **Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, Suzuki T, Ito M, Sudo H, Minami S, Kotani T, Kono K, Yanagida H, Taneichi H, Takahashi A, Toyama Y, Ikegawa S.** 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.
49. **Sims NA, Clement-Lacroix P, Minet D, Fraslon-Vanhulle C, Gaillard-Kelly M, Resche-Rigon M, Baron R.** A functional androgen receptor is not sufficient to allow estradiol to protect bone after gonadectomy in estradiol receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2003;111:1319–1327. DOI: 10.1172/JCI200317246.
50. **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.

51. **Alden KJ, Marosy B, Nzegwu N, Justice CM, Wilson AF, Miller NH.** Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13. *Spine*. 2006;31:1815–1819. DOI: 10.1097/01.brs.0000227264.23603.dc.
52. **Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC.** Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J*. 2008;84(995):498–501. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066639.
53. **Canalis E, Economides AN, Gazzero E.** Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2003;24:218–235. DOI: 10.1210/er.2002-0023.
54. **Williams JP, Micoli K, McDonald JM.** Calmodulin-an often-ignored signal in osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:358–364. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05242.x.
55. **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.
56. **Zaidman AM, Zaidman MN, Strokova EL, Lebedeva AO, Laktionov PP, Sadovoy MA.** Analysis of expression of candidate genes - an etiologic factor of idiopathic scoliosis. *Spine*. In Press.
57. **Zaydman AM, Strokova EL, Kiseleva EV, Ageeva TA, Suldina LA, Strunov AA, Shevchenko AI.** Ectopic localization of neural crest cells is the main etiological factor for scoliotic disease. *Spine*. Manuscript submitted for publication.
58. **Pattway Z, Domowicz M, Schwartz NB, Bronner-Fraser M.** Age-dependent inhibition of neural crest migration by the notochord correlates with alteration in the S103L chondroitin sulfate proteoglycan. *Exp Cell Res*. 1996;255:195–206. DOI: 10.1006/excr.1996.0170.
59. **Bundy J, Rogers R, Hoffman S, Conway SJ.** Segmental expression of aggrecan in the non-segmented perinotochordal sheath underlies normal segmentation of the vertebral column. *Mech Dev*. 1998;79:213–217.
60. **Bronner-Fraser M, Garcia-Castro M.** Manipulations of neural crest cells or their migratory pathways. *Methods Cell Biol*. 2008;87:75–96. DOI: 10.1016/S0091-679X(08)00204-5.
61. **Erickson CA, Perris R.** The role of cell-cell and cell-matrix interactions in the morphogenesis of the neural crest. *Dev Biol*. 1993;159:60–74. DOI: 10.1006/dbio.1993.1221.
62. **McGonnell IM, Graham A.** Trunk neural crest has skeletogenic potential. *Curr Biol*. 2002;12:767–771. DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00818-7.
63. **Peris R, Perissinotto D.** Role of the extracellular matrix during neural crest cell migration. *Mech Dev*. 2000;95:3–21. DOI: 10.1016/S0925-4773(00)00365-8.
64. **Logan M, Martin JF, Nagy A, Lobe C, Olson EN, Tabin CJ.** Expression of Cre recombinase in the developing mouse limb but driven by Prxl enhancer. *Genesis*. 2002;33:77–80.
65. **Krull CE.** Inhibitory interactions in the patterning of trunk neural crest migration. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;857:13–22. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10103.x.
66. **Roffers-Agarwal J, Gammill LS.** Neuropilin receptors guide distinct phases of sensory and motor neuronal segmentation. *Development*. 2009;136:1879–1888. DOI: 10.1242/dev.032920.
67. **Krull CE, Collazo A, Fraser SE, Bronner-Fraser M.** Segmental migration of trunk neural crest: time-lapse analysis reveals a role for PNA-binding molecules. *Development*. 1995;121:3733–3743.
68. **Teillet MA, Kalcheim C, Le Douarin NM.** Formation of the dorsal root ganglia in the avian embryo: segmental origin and migratory behavior of neural crest progenitor cells. *Dev Biol*. 1987;120:329–347. DOI: 10.1016/0012-1606(87)90236-3.

Адрес для переписки:

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

Address correspondence to:

Zaidman Alla Mikhailovna,
NNIITO, Frunze str., 17,
Novosibirsk, 630091, Russia,
AZaydman@niito.ru

Статья поступила в редакцию 13.09.2016

Рецензирование пройдено 26.09.2016

Подписана в печать 05.10.2016

Received 13.09.2016

Review completed 26.09.2016

Passed for printing 05.10.2016

Алла Михайловна Зайдман, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, руководитель отдела теоретических исследований вертебральной патологии и морфологии, Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, AZaydman@niito.ru;

Alla Mikhailovna Zaidman, DMSc, Prof., chief researcher, head of the Department of basic research in spine pathology and morphology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsvyryan, Novosibirsk, Russia, AZaydman@niito.ru.