

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СКОЛИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Виссарионов С.В.¹, Хальчицкий С.Е.¹, Першина П.А.¹, Асадулаев М.С.¹,
Буслов К.Г.¹, Батоцыренова Е.Г.², Голинец Е.М.², Сраго И.А.², Комов Ю.В.²,
Крецер Т.Ю.², Красникова Е. Н.², Кашуро В.А.^{2,3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской
травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет
им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург, РФ

Резюме

Введение. Сколиоз – мультифакториальное заболевание, проявляющееся в популяции в форме врожденного или идиопатического сколиоза. Несмотря на различия в этиологии, согласно данным многочисленных исследований, оба варианта деформаций позвоночника имеют в своей основе генетическую детерминанту, определяющую не только этиологические причины, но и факторы прогрессирования. Понимание генетических предпосылок прогрессирования сколиоза необходимо с целью улучшения диагностики, ранней оценки прогноза заболевания и индивидуализации терапевтических и хирургических стратегий лечения.

Цель. Целью данного обзора литературы является анализ современных публикаций, посвященных генетическим факторам, способствующим

прогрессированию деформации позвоночника у пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом.

Материалы и методы. Был проведен систематический поиск литературы с использованием баз данных Pubmed, Google Scholar, Cochrane library, Web of Science, Lens.org, elibrary за период с 2000 по 2024 годы. Критериями включения выступали: наличие полнотекстового источника, исследования с участием не менее 20 пробандов, опубликованные результаты исследования. Критериями исключения выступали: отсутствие открытого доступа к полнотекстовому источнику, исследования без представленных результатов, тезисы конференций, предварительные сообщения.

Результаты. При подготовке обзора литературы было отобрано 147 источников, соответствующих ключевым словам и цели публикации. Далее было выбрано 55 источников, соответствующих критериям включения, которые были детально проанализированы в тексте настоящей публикации.

Заключение. Публикационная активность в направлении поиска генетических детерминант прогрессирования деформации при врожденном и идиопатическом сколиозе значительно возросла за последние десятилетия и на сегодняшний день представляется широко освещенной темой. Однако, количество исследований, посвященных изучению факторов и темпов прогрессирования искривлений позвоночного столба при врожденном сколиозе, или же формированию предпосылок диспластического течения, оказалось крайне незначительно. В основном они представлены в сравнении с изучением этих аспектов в группах идиопатического сколиоза. На основании проведенного анализа можно заключить, что врожденный и идиопатический сколиоз имеют общие генетические маркеры, такие как локус 16p11.2, гены *PTK7* и *CHD7*, но в большей степени обладают уникальными генетическими изменениями, влияющими на темпы их прогрессирования. Интеграция генетического тестирования в клиническую практику может значительно улучшить раннюю диагностику и персонафицированность подходов к лечению.

Ключевые слова: врожденный сколиоз, идиопатический сколиоз, генетика, GWAS, DISCO, прогрессирование, вторичная дуга.

GENETIC FACTORS IN SCOLIOSIS PROGRESSION: A LITERATURE REVIEW

Vissarionov S.V.¹, Khalchitsky S.E.¹, Pershina P.A.¹, Asadulaev M.S.¹, Buslov K.G.¹,
Batotsyrenova E.G.², Golinets E.M.², Srago I.A.², Komov Yu.V.², Kretser T.Yu.²,
Krasnikova E.N.², Kashuro V.A.^{2,3,4}

¹*H.Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and
Trauma Surgery, St. Petersburg, Russia*

²*St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

³*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

⁴*Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

Abstract

Introduction. Scoliosis is a multifactorial disease manifested in the population in the form of congenital or idiopathic scoliosis. Despite the differences in etiology, according to numerous studies, both types of spinal deformities have a genetic determinant that determines not only the etiological causes, but also the factors of progression. Understanding the genetic prerequisites for scoliosis progression is necessary to improve diagnostics, early assessment of the disease prognosis, and individualization of therapeutic and surgical treatment strategies.

Objective. The aim of this literature review is to analyze current publications devoted to genetic factors contributing to the progression of spinal deformity in patients with congenital and idiopathic scoliosis.

Materials and Methods. A systematic literature search was conducted using Pubmed, Google Scholar, Cochrane library, Web of Science, Lens.org, and elibrary

databases for the period from 2000 to 2024. Inclusion criteria were: availability of full-text source, studies with at least 20 probands, published results of the study. Exclusion criteria were: lack of open access to full-text source, studies without presented results, conference abstracts, preliminary reports.

Results. In preparing the literature review, 147 sources were selected that matched the keywords and the purpose of the publication. Further, 55 sources that met the inclusion criteria were selected and analyzed in detail in the text of this publication.

Conclusion. Publication activity in the direction of searching for genetic determinants of deformity progression in congenital and idiopathic scoliosis has increased significantly over the last decades and nowadays seems to be a widely covered topic. However, in the direction of studying the progression, or dysplastic course of congenital scoliosis, publications have been extremely underrepresented in comparison with the study of these aspects in idiopathic scoliosis groups. Based on this analysis, it can be concluded that congenital and idiopathic scoliosis share common genetic markers such as the 16p11.2 locus, *PTK7* and *CHD7* genes, but have more unique genetic alterations that influence their progression. Integration of genetic testing into clinical practice can significantly improve early diagnosis and individualization of treatment.

Keywords: congenital scoliosis, idiopathic scoliosis, genetics, GWAS, DISCO, progression, secondary curves.

Введение

Сколиоз представляет собой трехплоскостную деформацию позвоночника, характеризующуюся боковым отклонением во фронтальной, ротацией позвонков в поперечной и уменьшенной кривизной в сагиттальной плоскостях. Варианты искривлений позвоночного столба имеют в своей основе принципиально различные этиопатогенетические причины, что позволяет выделять врожденный сколиоз (ВС) и идиопатический сколиоз (ИС) в две разнородные клинические формы. Несмотря на различия в происхождении, оба варианта деформаций могут сопровождаться значительным прогрессированием искривлений, что требует четкой диагностики и детального определения подходов к лечению.

Идиопатический сколиоз (ИС) является наиболее часто встречающейся формой сколиоза. Его распространенность варьирует в зависимости от возраста пациента и популяции. По данным эпидемиологических исследований, ИС встречается у 2-3% детей в возрасте от 10 до 18 лет [1]. У девочек вероятность развития ИС значительно выше, чем у мальчиков, причем соотношение может достигать 1:7 в подростковом возрасте [2]. Примерно у 10% детей с ИС наблюдается клинически значимое прогрессирование деформации, при котором угол искривления увеличивается на 5 или более градусов в течение года [3]. В основе прогрессирования ИС лежат как внешние, так внутренние факторы: такие как ростовой скачок в период полового созревания, гормональный дисбаланс и генетическая предрасположенность. Среди пациентов с ИС, у которых искривление превышает 30 градусов, риск дальнейшего прогрессирования после завершения роста составляет 68% [4]. Несмотря на значительные достижения в области хирургической коррекции деформаций позвоночника при идиопатическом сколиозе, вопрос раннего прогнозирования течения заболевания остается важнейшей задачей превентивной и клинической медицины [5].

Врожденный сколиоз (ВС) характеризуется гораздо менее высокой распространённостью по сравнению с ИС. Частота встречаемости ВС

составляет около 1 случая на 1000-1500 новорожденных [6]. Причиной развития ВС являются врожденные аномалии развития позвонков - формирования, сегментации или слияния [7]. Прогрессирование ВС во многом зависит от формы порока и локализации аномально развитого позвонка. Согласно литературным данным порядка 75% детей с врожденным сколиозом требуют хирургического вмешательства с целью коррекции искривления и предотвращения дальнейшего увеличения деформации в процессе роста ребенка [8]. У пациентов с множественными аномалиями развития позвоночника прогрессирование искривлений наблюдается чаще и может достигать более высоких значений, что требует раннего определения тактики лечения [9].

Еще в 1964 году И.А. Мовшович определил сколиоз как мультифакториальное заболевание, в связи с чем поиск генетических детерминант развития и прогрессирования деформации получил новый виток развития [10]. Генетическая природа как врожденного, так и идиопатического сколиоза все чаще признается ключевым фактором их возникновения и характеристики варианта течения. В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании генетических механизмов, способствующих развитию этих форм сколиоза, благодаря таким методам молекулярной генетики, как геномные ассоциативные исследования (GWAS), секвенирование экзома и всего генома. Эти подходы позволили выявить несколько генов и локусов, вовлеченных в развитие сколиоза [11]. Однако изыскания в направлении поиска факторов и оценки темпов прогрессирования сколиоза занимают не меньшую долю публикационной активности последнего десятилетия [12]. Вопрос оценки прогрессирования каждого из типов заболевания в клинической практике на сегодняшний день определяется данными лучевого и клинического обследования. Молекулярно-генетическое обоснование прогрессирования сколиоза – относительно новое направление медицинской науки. Достижения и открытия в этой области могут способствовать разработке индивидуализированных стратегий лечения,

направленных на предотвращение тяжелых форм искривления, формированию отсутствия диспластического характера течения и, как итог, улучшению качества жизни пациентов [13].

Врожденный сколиоз: генетическая основа и механизмы прогрессирования

Прогрессирование ВС представляет собой сложный процесс, зависящий от множества факторов, в том числе от анатомических особенностей вариантов врожденных аномалий, их локализации и выбора тактики лечения [14]. В вопросе прогнозирования течения заболевания современные исследования все чаще указывают на генетическую детерминанту, в особенности на механизмы, оказывающие влияние на регулирование роста и развития костных и хрящевых структур позвоночника, а также нейрогуморальных сигналов [15].

В публикациях, посвященных изучению генетического профиля пациентов с врожденным сколиозом и его связи с темпами прогрессирования деформации мы обращаем внимание на фенотип ВС, а именно локализацию аномально развитых позвонков и возраст ребенка, поскольку наблюдений за естественным течением искривления позвоночника на сегодняшний день опубликовано малое количество в связи с принятыми подходами к ранней хирургической коррекции [16].

ТВХ6 ген

Исследования показывают, что мутации в гене *ТВХ6*, играют ключевую роль в нарушениях сегментации позвонков [17]. Например, исследование Zhang и соавт., выполненное на основании молекулярно-генетического обследования пациентов китайской популяции с установленным диагнозом ВС (n=121) было направлено на поиск делеций и дупликаций в области 16p11.2 с выяснением их влияния на экспрессию гена *ТВХ6* [18]. Авторы сообщают, что гетерозиготная делеция была обнаружена у 8 пациентов, клинические данные которых соответствовали ТАС-фенотипу. Данный фенотип характеризуется наличием полупозвонков или бабочковидных позвонков ниже уровня Th8. Все пациенты прошли этапное хирургическое лечение, но, несмотря на это, авторы делают

вывод о том, что изменения в 16p11.2, нарушающие работу TBX6, играют ключевую роль в прогрессировании врожденного сколиоза, поскольку характеризуют фенотип, требующий хирургического вмешательства.

PAX1

В публикации Wallin et al. было выполнено *in vivo* исследование на лабораторных мышках [19]. Исследователи изучили ген *PAX1* на разных стадиях развития склеротома и обнаружили, что этот ген необходим для перехода склеротома от мезенхимальной стадии к началу хондрогенеза, что является ключевым этапом в развитии вентральных структур позвонков. Были идентифицированы 3 типа мутаций: замена аминокислоты (приводила к формированию полупозвонков в поясничном отделе); снижение экспрессии гена (вызывало формирование полупозвонков и нарушение сегментации в грудном и поясничном отделах); полная потеря функции гена (характеризовалась нарушениями сегментации на всем протяжении позвоночного столба, синостозом ребер). Авторы заключили, что мутации гена *PAX1* оказывают принципиальное влияние на переход мезенхимальных клеток в хрящевой пул (даже после этапа сомитогенеза), что может быть причиной развития и прогрессирования врожденной деформации позвоночного столба.

HES7 и *MESP2*

Интерес представляет публикация Sparrow с соавт., посвященная изучению генетических и экологических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование врожденного сколиоза [20]. Авторы исследовали гаплонедостаточность в генах, связанных с сигнальными путями Notch, FGF, WNT, а именно гены *HES7* и *MESP2*. Было обследовано 79 пациентов с ВС, у двоих пробандов была обнаружена аномалия количества исследуемых генов. Фенотип был представлен полупозвонками от C2 до Th8 и односторонним синостозом ребер. Для подтверждения влияния этих генов в последующем авторами было представлено подробное описание *in vivo* исследования на мышинных моделях. В результате было показано, что кратковременная гипоксия в сочетании с гаплонедостаточностью в указанных генах приводит к

значительному увеличению частоты и тяжести дефектов позвоночника у мышей.

KAT6B

В исследовании Wu и соавт. был выполнен поиск корреляционных связей гиперметилирования гена *KAT6B* (лизин-ацетилтрансфераза 6B) с прогрессированием врожденного сколиоза, основываясь на данных о 45 пациентах [21]. Методы включали анализ уровней метилирования ДНК из периферической крови с использованием бисульфитного секвенирования и подтверждающие эксперименты на клеточных линиях, чтобы исследовать механизмы, связанные с пролиферацией хондроцитов. Результаты исследования показали, что гиперметилирование промотора гена *KAT6B* было тесно связано с увеличением угла сколиотической деформации позвоночника, отражающим тяжесть искривления позвоночного столба. Гиперметилирование *KAT6B* привело к снижению экспрессии гена, что может нарушать нормальную пролиферацию хондроцитов. Исследования клеточных линий подтвердили, что снижение экспрессии *KAT6B* нарушает сигнальный путь RUNX2/Wnt/ β -катенин, который очень важен для роста и развития позвоночника. Авторы пришли к выводу, что гиперметилирование *KAT6B* играет ключевую роль в патогенезе прогрессирования врожденного сколиоза.

PTK7

Целью исследования Su и соавт. было изучение мутационного спектра гена *PTK7* у пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом (ИС), а также анализ функциональных последствий выявленных мутаций [22]. Для анализа были выбраны 885 пациентов, из которых 583 страдали ВС и 302 — ИС. Генетический анализ проводился с использованием полноэкзомного секвенирования (WES). Для выявления редких вариантов (частота аллеля $<0,001$) и белок-изменяющих мутаций использовали фильтрацию данных и предиктивные инструменты, такие как CADD и PolyPhen-2. Функциональные исследования включали трансфекцию клеток HEK293T конструкциями *PTK7* с мутантными и диким типом последовательности. Оценивали уровень белка и

его локализацию с использованием вестерн-блоттинга и иммуногистохимии. У пациентов с ВС было выявлено 4 редких мутации, включая одну мутацию со сдвигом рамки считывания (frameshift) и три миссенс-мутации. У пациентов с ИС идентифицировано 4 миссенс-мутации. Функциональный анализ показал, что frameshift мутация (*c.464_465delAC*) значительно снижает уровень экспрессии белка и приводит к утрате его функции. Две миссенс-мутации (*p.S118F* и *p.D764N*) вызывали частичное снижение уровня белка, однако не изменяли его внутриклеточную локализацию. У пациентов с ВС мутации в *PTK7* ассоциировались с более сложными аномалиями развития позвоночника, включая полупозвонки, несегментированные стержни и тяжелый кифосколиоз. У пациентов с мутациями отмечалось среднее значение угла деформации: 59,94° для ВС и 48,95° для ИС. Авторы заключили, что утрата функции *PTK7* ассоциирована с более тяжелыми врожденными искривлениями позвоночника, а гипоморфные мутации чаще встречаются при ИС.

Идиопатический сколиоз: роль генетики в прогрессировании заболевания

Значительное число публикаций в открытых базах данных посвящено генетическим аспектам прогнозирования прогрессирования идиопатического сколиоза ввиду возможности проведения крупномасштабных исследований. Однако, многие публикации были исключены в процессе написания обзора литературы, поскольку более поздние исследования на масштабных выборках опровергали данные более ранних исследований (в частности, гены *IGF-1*, *ER1*, *LBX-1*, Scoliscore – генетическая панель). Результаты исследования Bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis Trial (BrAIST) показывают, что приблизительно у 15% пациентов с ИС лечение с помощью корригирующего функционального корсета оказывается неэффективным [23]. В связи с этим и многими другими фактами диагностики и лечения идиопатического сколиоза поиск решений для пациентов этой категории представляется более чем актуальным.

На сегодняшний день исследования с использованием GWAS (метод полногеномного поиска ассоциаций) позволили выявить несколько локусов,

связанных с риском развития ИС, а именно изменения области: 1p34, 1p35, 3p25.3, 6q24, 8q12, 8q22.1, 10q24.31, 17q24.3, 19q13.2 [24].

Интересным представляется также выявление полиморфизмов генов в локусе 16p11.2, аналогично врожденному сколиозу [25]. В 2019 году Sadler и соавт. было проведено масштабное исследование генома пациентов с ИС с целью поиска корреляции между дупликациями дистальной части хромосомы 16p11.2, включающей ген *SH2B1*, и риском развития бурно прогрессирующих форм идиопатического сколиоза [26]. В исследовании были представлены данные экзомного секвенирования 1197 образцов крови пациентов с ИС и 1664 здоровых пациентов группы контроля. Авторы анализировали вариации числа копий (CNV), чтобы выявить редкие дупликации в области 16p11.2. Авторы сообщают: дупликации дистальной части 16p11.2, содержащие *SH2B1*, были обнаружены в 0.7% наблюдений (18 пробандов из 2727) по сравнению с 0.04% в контрольной группе. Кроме того, очень важно отметить, что для определения вклада мутации в развитие заболевания авторы обратились к базе данных MyCode и Geisinger (суммарно порядка 92 000 пробандов), где уже 30% пациентов с дупликацией 16p11.2 имели фенотип сколиоза. Дупликации могут косвенно изменять экспрессию соседних генов, таких как *TBX6*, что может способствовать патогенезу сколиоза. Однако, авторы считают, что прямое влияние на *TBX6* менее вероятно, поскольку у пациентов с дупликацией не наблюдаются типичные структурные аномалии развития, связанные с геном *TBX6* (TACS-фенотип).

В обзоре генов, ассоциированных с прогрессирующими формами идиопатического сколиоза, мы выделили четыре категории генов: гены, ответственные за невральные структуры (*NTF3*, *KCNJ2*, *PCDH10*); гены, участвующие в гомеостазе соединительной ткани и внеклеточного матрикса (*SH2B1*, *FBN1/2*, *TIMP2*, *HAS2*, *MATN1*); гены, связанные с эмбриональным развитием позвоночника (*SOX9*, *PITX1*, *WNT10A*, *MIR4300*, *BNC2*); гены клеточного взаимодействия (*IL-17RC*, *TGFB-1*, *LAPTM4B*).

*Гены невральных структур**NTF3 (Neurotrophin-3)*

Этот ген кодирует нейротрофический фактор, который играет важную роль в поддержании и развитии нейронов центральной и периферической нервной системы. В контексте сколиоза *NTF3* ассоциируется с проприорецепцией и регуляцией синаптической передачи, что важно для поддержания осанки и баланса тела [27]. Полиморфизмы в *NTF3* могут влиять на склонность к прогрессированию сколиоза у подростков, что подтверждают данные Qiu и соавт. [28]. Было обследовано 362 подростка с идиопатическим сколиозом и 377 здоровых людей аналогичного возраста (в качестве группы контроля) на наличие двух однонуклеотидных полиморфизмов (rs11063714 и rs1805149) гена *NTF3*. После выполнения молекулярно-генетического исследования была определена подгруппа для изучения эффективности применения корсетирования: 120 пациентов в корсете с минимальным сроком ношения в течение 2 лет. Авторы выделили три варианта наличия однонуклеотидного полиморфизма: AA (гомозиготный по аллелю Аденин) AG (гетерозиготный генотип) GG (гомозиготный по аллелю Гуанин). Генотип AA был связан с меньшим углом сколиотической деформации и более высокой эффективностью лечения с использованием корсета. Это указывает на то, что данный генотип может обеспечивать некоторую защиту от прогрессирования искривления и повышать эффективность лечения. Генотип GG был характерен для пациентов с более выраженной степенью искривления и менее успешным ответом на комплексное консервативное лечение с использованием корсета, что может означать более агрессивное течение заболевания у носителей этого генотипа. Результаты анализа гетерозиготного генотипа не были сравнены с гомозиготными вариантами, но принято считать, что промежуточный генотип сочетает в себе характеристики крайних форм. Авторы заключили, что ген *NTF3* имеет модифицирующее влияние на варианты течения ИС.

KCNJ2 (Potassium Inwardly Rectifying Channel, Subfamily J, Member 2)

KCNJ2 кодирует один из каналов для транспортировки ионов калия, которые играют ключевую роль в формировании мембранного потенциала и передаче электрических сигналов в нервных и мышечных клетках. В контексте сколиоза, мутации или полиморфизмы в этом гене могут влиять на мышечный тонус и активность мотонейронов, что может способствовать дисбалансу в функционировании позвоночных мышц и приводить к прогрессированию искривлений. Авторами во главе с Miyake было выполнено масштабное исследование с использованием методики GWAS на японской и китайской популяции [29]. Было проведено обследование 12000 пациентов с идиопатическим сколиозом 3-4 степени (деформация более 40 градусов Cobb), направленное на выявление локуса, связанного с предрасположенностью к тяжелым формам ИС на хромосоме 17q24.3. В ходе исследования выявлен генетический вариант однонуклеотидного полиморфизма rs12946942, находящегося вблизи гена *KCNJ2*. В работе было продемонстрировано, что у пациентов с тяжелыми формами ИС существует связь между наличием определённых аллелей в однонуклеотидном полиморфизме rs12946942 и более высокой вероятностью развития тяжелого бурно прогрессирующего сколиоза.

PCDH10 (Protocadherin 10)

Этот ген является частью группы протокадгеринов, которые играют важную роль в адгезии клеток и формировании синаптических связей в нейронных сетях. *PCDH10* участвует в процессах, связанных с развитием и поддержанием нейронных связей, что важно для координации движений и поддержания осанки. В контексте сколиоза, изменения в *PCDH10* могут быть связаны с нарушениями в нейронной координации и стабилизации мышечного тонуса, что способствует формированию и прогрессированию сколиотической деформации. Роль эпигенетических факторов в *PCDH10* подтвердилась в исследовании Shi и соавт [30]. Было обследовано 100 пациентов китайской популяции с ИС, деформация у которых находилась в пределах 10° - 60° Cobb. Для анализа метилирования промоторной области гена *PCDH10* использовали

пиросеквенирование, а для измерения уровня экспрессии гена применили ПЦР в реальном времени. Было выявлено, что уровень метилирования промотора гена *PCDH10* у пациентов с ИС был значительно выше по сравнению с контрольной группой (здоровых пробандов), экспрессия гена *PCDH10* была ниже у пациентов с ИС, а также была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем метилирования и экспрессией гена *PCDH10*. Последний факт указывает на то, что высокий уровень метилирования подавляет экспрессию гена. Авторы заключили, что высокий уровень метилирования гена *PCDH10* и его низкая экспрессия могут быть связаны с ИС. Повышенное метилирование также коррелировало с увеличением угла сколиотической деформации в процессе динамического наблюдения, что указывает на связь между метилированием и степенью искривления позвоночника.

Гены соединительной ткани

FBN1-FBN2 (Fibrillin-1, Fibrillin-2)

Эти два гена кодируют фибриллин-1 и 2, белки, участвующие в формировании микрофибрилл, составляющих основу эластичных волокон в соединительной ткани. Нарушения в работе *FBN1* и *FBN2* могут влиять на механические свойства тканей, что отражается на прочности связочного аппарата. По данным литературы известно, что мутации в этом гене связаны с такими состояниями, как синдром Марфана, который характеризуется системными изменениями соединительной ткани и повышенной склонностью к развитию сколиоза [31]. В исследовании Buchan и соавт. изучалась роль редких миссенс-мутаций (p.G1217S, p.G1313S, p.L1405R, p.M1576T, p.I2585T для гена *FBN1* и p.R1021C, p.I1116S, p.L1125V, p.G1271A для гена *FBN2*) у пациентов с тяжелыми формами идиопатического сколиоза со средними значениями деформации по Cobb $60,2 \pm 15,2^\circ$ [32]. Было обследовано 852 пациента с ИС и 669 человек из контрольной группы. Методом экзомного секвенирования авторы идентифицировали редкие миссенс-мутации в генах *FBN1* и *FBN2*, ассоциированные с более тяжелыми формами ИС. Мутации в *FBN1* были наиболее значимы: их частота среди пациентов с ИС оказалась выше, чем в

контрольной группе, и они коррелировали с бóльшими значениями угла искривления позвоночника, требующими хирургического вмешательства. Эти мутации также были связаны с повышенной активностью сигнального пути TGF- β , который играет важную роль в регуляции внеклеточного матрикса и структурной целостности тканей. Мутации в *FBN2* встречались у пациентов с ИС, хотя их влияние было выражено в меньшей степени. Выводы исследования подтверждают гипотезу о том, что редкие мутации в генах, связанных с фибриллинtimer, могут способствовать прогрессированию деформации позвоночника, и предполагают, что эти мутации могут служить маркерами для прогнозирования риска развития тяжелых форм ИС.

TIMP2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2)

Этот ген кодирует ингибитор металлопротеиназ, которые регулируют активность ферментов, разрушающих и ремоделирующих компоненты внеклеточного матрикса, включая коллаген и эластин, а баланс между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса играет ключевую роль в поддержании структуры костной ткани [33]. В исследовании Andrusiewicz и соавт. была проанализирована связь полиморфизмов гена *TIMP2* с прогрессированием идиопатического сколиоза в женской популяции. В выборку вошли 100 пациенток с диагностированным идиопатическим сколиозом и 100 здоровых женщин контрольной группы. Для анализа взаимосвязи полиморфизмов и клинических параметров пробанды были разделены на подгруппы по ряду признаков: темпы прогрессирования искривления (более 12° в год), тяжесть величины деформации (величина угла Кобба более 50°), клинические признаки гипермобильности (по шкале Бейтона) и тип искривления (правосторонняя грудная или двойная дуга). Для исследования было выбрано девять полиморфизмов гена *TIMP2*, которые анализировали с помощью метода аллель-специфической ПЦР. В результате анализа выявлены шесть полиморфизмов, которые показывали статистически значимую связь с различными клиническими характеристиками сколиоза. Полиморфизм rs11658743 продемонстрировал значительные различия в частоте

аллелей и генотипов между группами ИС и группой контроля. Рецессивная модель наследования данного генотипа показала увеличенный риск развития сколиоза в 2,98 раза. Однако данный полиморфизм не показал статистически значимой связи с характеристиками прогрессирования сколиоза. Исследование полиморфизма rs1107740 показало прямую связь с тяжестью искривления и темпами прогрессирования. Т-генотип был значительно более распространен среди пациенток с величиной сколиотической деформации более 50° и среди пациенток с прогрессирующей формой сколиоза. Доминантная модель наследования увеличивала риск развития тяжелой формы сколиоза более чем в 10 раз. Полиморфизм rs2376999 также показал значительные различия в распределении генотипов между прогрессирующими и непроворсирующими формами сколиоза, а именно, С-аллель выявлялся чаще среди пациенток с прогрессирующим вариантом развития. Доминантная модель наследования указывала на повышенный риск прогрессирования. В точке rs2277700 G-аллель был значительно более распространен среди группы пациентов с прогрессирующим вариантом, что может указывать на его потенциальную роль в развитии прогрессирующей формы течения заболевания. В точке rs4789934 - Т-генотип и Т-аллель ассоциировались с увеличенным риском прогрессирования в 5 раз, что позволяет предположить, что данный полиморфизм может быть предиктором более тяжелых форм искривления позвоночника. И, наконец, полиморфизм rs8179090 оказался связанным с синдромом гипермобильности у пациенток с ИС. Аллель G значительно чаще встречался у пациенток с гипермобильностью суставов (Бейтон ≥ 4). Этот результат может указывать на связь данного полиморфизма с эластичностью соединительной ткани и на его возможную роль в формировании и течении сколиоза. Полученные авторами результаты подтверждают значимость *TIMP2* в составе внеклеточного матрикса, а также его возможное влияние на прогрессирование сколиоза через взаимодействие с эластичностью тканей. Авторы заключают, что полиморфизмы *TIMP2* могут служить генетическими

маркерами риска прогрессирования сколиоза и быть полезными для ранней диагностики и разработки персонифицированных подходов к терапии.

HAS2 (Hyaluronan Synthase 2)

Ген *HAS2* отвечает за синтез гиалуроновой кислоты, которая является важным компонентом внеклеточного матрикса и участвует в регуляции гидратации и вязкоупругих свойств тканей. В 2018 году было опубликовано исследование Meng и соавторов, направленное на поиск эпигенетических причин прогрессирования ИС [34]. Авторами был подробно описан многоступенчатый дизайн исследования. В качестве первого этапа было обследовано две пары монозиготных близнецов, дискордантных по степени искривления позвоночника: у одной сестры значение угла сколиотической деформации превышало 45°, а у другой было ниже 30°. Геном и эпигеном периферических мононуклеарных клеток крови близнецов были проанализированы для выявления различий в последовательностях ДНК и уровнях метилирования ДНК. Результаты показали отсутствие значимых различий в генетическом коде, но наличие существенных эпигенетических различий, связанных с прогрессирующей формой ИС. На втором этапе исследования, выявленные дифференциально метилированные CpG-участки, включая участок cg01374129, были дополнительно исследованы и определены на независимой когорте, состоящей из 92 пациентов с ИС. Эти пациенты были разделены на подгруппы с прогрессирующим (50 человек) и непрогрессирующим вариантом сколиоза (42 человека), чтобы подтвердить связь метилирования cg01374129 с прогрессированием искривления. Третий этап исследования включал еще одну когорту из 276 пациентов, наблюдаемых на протяжении нескольких лет с целью оценки прогностической значимости метилирования cg01374129. Пациенты были разделены на группы по варианту прогрессирования величины деформации (прогрессия определялась увеличением угла искривления более 30°). Было идентифицировано четыре дифференциально метилированных CpG-участка, из которых особое внимание уделили участку cg01374129, расположенному на хромосоме 8 рядом с геном

HAS2. При этом, уровни его метилирования оказались значимо ниже у пациентов с прогрессирующей формой ИС. В отобранных когортах было подтверждено, что гипометилирование cg01374129 связано с повышенным риском прогрессирования заболевания. Авторы оценили прогностический потенциал этого участка как демонстрирующий чувствительность в 76,4% и специфичность 85,6%.

MATN1 (Matrilin -1)

Ген *MATN1* кодирует белок матрилин-1, который играет важную роль в формировании и поддержании внеклеточного матрикса в хрящевой ткани. Белок матрилин-1 участвует в формировании фибриллярных сетей, которые связывают клетки с внеклеточным матриксом и помогают в поддержании структурной целостности хряща. Данный белок играет значимую роль в организации хондроцитов в различных зонах роста хрящевой ткани, а нарушения в его функционировании могут привести к различным патологиям костно-суставной системы, например, различным дисплазиям [35]. В 2009 году было опубликовано исследование Chen и соавт., посвященное обследованию 419 пациентов с ИС и 750 здоровых пробандов на носительство семи полиморфных участков (SNP) гена *MATN1* [36]. Среди анализируемых SNP наибольшая связь с риском ИС была обнаружена у аллеля G полиморфизма rs1149048. У пациентов с генотипом GG вероятность развития сколиоза была на 61% выше по сравнению с носителями других генотипов (AA и AG), что подтверждает его значимость как предрасполагающего аллеля. Дополнительно был проведен анализ гаплотипов (совокупностей SNP), что показало преобладание гаплотипа GGT среди пациентов с ИС по сравнению с контрольными группами, что усиливает гипотезу о важной роли rs1149048. С целью изучения прогрессирования заболевания были включены пациенты с ИС, получающие наблюдение или ожидающие хирургического лечения, но не коррекцию с помощью корсета, чтобы избежать искажения естественного прогрессирования. Было выявлено, что у носителей генотипа GG величина сколиотической деформации была значительно выше (в среднем 37,91°) по

сравнению с пациентами с генотипами AA (33,88°) и AG (32,25°). Это говорит о том, что rs1149048 может быть модификатором, влияющим на степень тяжести искривления. Таким образом, авторы идентифицировали роль *MATN1* не только как гена, предрасполагающего к ИС, но и как гена-модификатора, влияющего на прогрессирование деформации.

Гены, связанные с вертеброгенезом

SOX9 (SRY-Box Transcription Factor 9)

SOX9 является ключевым транскрипционным фактором, который регулирует процессы хондрогенеза. В контексте сколиоза мутации или полиморфизмы в гене *SOX9* могут нарушать нормальное формирование позвоночных структур, что приводит к изменению развития хрящевых пластинок и может способствовать прогрессированию сколиотических искривлений. В исследовании Takeda и соавт. был проведен мультиэтнический мета-анализ с целью оценки влияния полиморфизма rs12946942 на хромосоме 17q24.3, который ассоциирован с тяжелыми формами ИС [37]. В анализе приняли участие четыре когорты, включающие 2272 пациента с тяжелыми формами ИС (угол Кобба > 40°) китайской, японской и скандинавской популяции, а также 13 859 человек из контрольной группы. Все пациенты прошли генотипирование с целью идентификации полиморфизма rs12946942, который был изучен в двух моделях: доминантной и рецессивной. Особый интерес вызывал аллель Т полиморфизма, который оказался связан с повышенным риском тяжелого сколиоза. Генетические данные показали, что пациенты, являющиеся носителями гомозиготного варианта ТТ (рецессивная модель), имели значительно более высокий риск развития тяжелого искривления позвоночника (угол Кобба > 40°). В мета-анализе для рецессивной модели были получены значимые показатели OR (odds ratio) = 1,98, что указывает на почти двукратное увеличение риска прогрессирующего течения для гомозигот по аллелю Т. Пациенты с гетерозиготным вариантом ТС также имели повышенный риск прогрессирования искривления, несмотря на то, что этот риск был менее выражен по сравнению с гомозиготными носителями ТТ.

Экспрессия гена *SOX9*, как показали данные анализа, была снижена у носителей неблагоприятного аллеля Т полиморфизма rs12946942. Клинически носители аллеля Т чаще требовали хирургического вмешательства из-за быстрого прогрессирования деформации позвоночника, с величинами искривления более 45° на момент завершения роста. Эти пациенты также чаще получали ортопедическое лечение, включая ношение корсетов на более ранних стадиях заболевания. Общий вывод исследования заключается в том, что полиморфизм rs12946942 и снижение экспрессии *SOX9* играют значительную роль в патогенезе тяжелых форм ИС. Выявление носительства аллеля Т может помочь в ранней диагностике патологического состояния и способствовать оценке прогнозирования риска прогрессирования сколиоза, что позволит обеспечить улучшение подходов к лечению пациентов с данной патологией.

PITX1 (Paired Like Homeodomain 1)

PITX1 представляет собой транскрипционный фактор, который играет определяющую роль в развитии конечностей и в определении их положения на теле. Несмотря на то, что основная функция этого гена связана с формированием нижних конечностей, его роль в регуляции постурального контроля и симметрии тела также имеет значение для патогенеза сколиоза [38]. В работе Shi и соавт. было исследовано гиперметиличивание гена *PITX1* у пациентов с ИС [39]. В выборку вошли 50 пациентов с ИС и 50 здоровых пробандов. Исследование показало, что уровень метилирования промоторной области гена *PITX1* у пациентов с ИС был значительно выше по сравнению с контрольной группой, а непосредственно экспрессия гена *PITX1* напротив была снижена. Важно отметить, что у пациентов с высоким уровнем метилирования ($\geq 3,8\%$) наблюдались значительно более выраженные искривления позвоночника (величина угла деформации $>30^\circ$) и более раннее начало заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что гиперметиличивание *PITX1* может быть связано с прогрессированием ИС и является потенциальным биомаркером риска прогрессирования заболевания.

MIR4300 (microRNA 4300)

MIR4300 — это некодирующий ген (микроРНК), участвующий в регуляции экспрессии генов, взаимодействуя с мРНК-мишенями, что приводит к ингибированию трансляции или деградации мРНК. Это, в свою очередь, может влиять на такие процессы, как клеточная пролиферация, дифференцировка и поддержание клеточного гомеостаза. В изучении прогрессирования ИС изучалось влияние этого некодирующего гена на баланс костной пролиферации и резорбции [40]. Ogura и соавт. [41], а также Wang и соавт. [42] провели исследования, направленные на изучение функциональной роли полиморфизма rs35333564 в гене *MIR4300HG* на выборках из различных этнических популяций – японской и китайской. В первом исследовании (Ogura и соавт., 2017) была проведена масштабная геномная ассоциация с участием 2142 пациентов с ИС в японской популяции, из которых 1105 пациентов были отнесены к группе с прогрессированием (угол Кобба > 40°), а 832 пациента – к группе без прогрессирования (угол Кобба < 30°). Полиморфизм rs35333564 в гене *MIR4300HG* был значимо ассоциирован с прогрессированием сколиоза ($p=1,98 \times 10^{-9}$). Функциональные анализы показали, что неблагоприятный аллель G снижает активность энхансера и экспрессию *MIR4300*, что может способствовать прогрессированию искривления. Также были идентифицированы 55 потенциальных генов-мишеней *MIR4300*, включая *ESR1*, *EBP*, и *KIF6*, которые связаны с развитием сколиоза.

Во втором исследовании (Wang и соавт., 2021), проводившемся на китайской популяции, участвовали 1952 пациента с ИС и 2495 здоровых пробанда для анализа взаимосвязи полиморфизма rs35333564 в гене *MIR4300HG* с прогрессированием ИС [43]. Дополнительно 747 пациентов с прогрессирующим характером течения ИС (угол Кобба > 50°) и 520 пациентов с непрогрессирующей формой сколиоза (угол Кобба < 30°) были исследованы для более детальной оценки. Было выявлено, что носители генотипа GG имели значительно более низкую экспрессию гена *MIR4300* и более тяжелые искривления ($p=0,025$). Снижение экспрессии *MIR4300* коррелировало с

тяжестью деформации, а экспрессия его предполагаемого таргетного гена *CRTC1* была обратно пропорциональна экспрессии *MIR4300* и положительно коррелировала с тяжестью искривления ($p=0,025$). Таким образом, исследование подтвердило связь полиморфизма rs35333564 с прогрессированием ИС в китайской популяции и предположило, что *MIR4300* может играть роль в механизмах прогрессирования искривления позвоночника.

Инновационное направление исследований, связанное с изучением микроРНК, представляет собой привлекательное направление поиска новых кандидатов в качестве биомаркеров из-за их специфичности, доступности и стабильности в биологических жидкостях организма и как потенциальный маркер активности заболевания [44].

BNC2 (Basonuclein 2)

Ген *BNC2* кодирует белок, участвующий в регуляции экспрессии генов и развитии различных тканей, включая костные структуры. Этот ген играет важную роль в эмбриональном развитии и дифференцировке тканей. Мутации в *BNC2* могут влиять на регуляцию генов, связанных с формированием и развитием костных структур, что может быть критически важно в контексте заболеваний, таких как идиопатический сколиоз [41]. В исследовании Ху и соавт. был проведен анализ связи гена *BNC2* с развитием и прогрессированием идиопатического сколиоза в китайской популяции [45]. Основной целью было исследовать роль полиморфизма rs10738445 в регуляции экспрессии гена *BNC2* и его влияние на тяжесть сколиотической деформации. Исследование состояло из двух этапов. В первый этап вошли 1952 пациента с ИС и 2492 здоровых человека из контрольной группы. Во втором этапе были исследованы 693 пациента с ИС и 254 здоровых участника. Средняя величина сколиотической деформации позвоночника у пациентов, проходивших хирургическое лечение, составила $56,2 \pm 14,3$ градуса. Кроме того, у 34 пациентов был взят образец костной ткани для анализа экспрессии гена *BNC2* и сравнения с контрольной группой из 12 пациентов с врожденным сколиозом, которым также была выполнена хирургическая коррекция.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ИС значительно выше частота генотипа СС полиморфизма rs10738445, чем в контрольной группе (21,9% против 17,7%, $p=0,004$ для этапа 1; 12,6% против 7,9%, $p=0,03$ для этапа 2). Гетерозиготный вариант был связан с увеличением риска развития ИС с отношением шансов (OR) 1,14–1,24. Экспрессия гена *BNC2* была значительно выше у пациентов с ИС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,017$). Более того, пациенты с генотипом СС имели более высокую экспрессию *BNC2* по сравнению с носителями генотипа ТТ ($p = 0,02$), а также значительно бóльшую величину сколиотической деформации ($41,3 \pm 13,5^\circ$ у СС против $35,4 \pm 14,1^\circ$ у ТТ, $p<0,001$). Исследование показало, что полиморфизм rs10738445 в гене *BNC2* играет важную роль в развитии и прогрессировании ИС в китайской популяции. Экспрессия *BNC2* была связана с тяжестью деформации позвоночника, а носители генотипа СС имели более выраженное искривление. Авторы пришли к выводу, что *BNC2* может служить как генетическим маркером предрасположенности к ИС, так и предиктором оценки тяжести заболевания, требующим дальнейшего изучения. В последующем результаты этого исследования неоднократно цитировались в работах, посвященных эффективности корсетирования при ИС, где неудовлетворительные результаты объяснялись в том числе генетической детерминантой [46].

Гены клеточного взаимодействия

IL-17RC (Interleukin 17 Receptor C)

Ген *IL-17RC* кодирует рецептор, который является ключевым компонентом для ответа на интерлейкин-17 (IL-17). Этот рецептор участвует в передаче сигналов, связанных с воспалительными процессами и иммунным ответом. Считается, что *IL-17RC* также может участвовать в процессах костного ремоделирования и регенерации. В контексте заболеваний опорно-двигательной системы, таких как идиопатический сколиоз, ген может способствовать нарушению остеогенеза или повышенной резорбции через влияние на воспалительные медиаторы, что может приводить к деформациям позвоночного столба [47].

В исследовании Zhou и соавт. был изучен полиморфизм rs708567 в гене *IL-17RC* и его связь с предрасположенностью к идиопатическому сколиозу и тяжестью искривления в китайской популяции [48]. Это исследование представляло собой двухэтапное исследование: случай-контроль и исследование среди пациентов с ИС, достигших скелетной зрелости. В выборку вошли 529 китайских девочек с диагнозом ИС в возрасте от 11 до 18 лет, средняя величина сколиотической деформации составила $38,3 \pm 16,7^\circ$ (диапазон 20° – 100°), а также 512 здоровых участников контрольной группы. Пациенты с ИС были исключены из исследования, если угол искривления был меньше 20° или больше 100° , чтобы избежать ложноположительных диагнозов и случаев с другими патологическими причинами сколиоза. У пациентов, достигших скелетной зрелости, с Risser 5, исследовались темпы прогрессирования искривления. Для генотипирования был выбран полиморфизм rs708567 гена *IL-17RC*. У пациентов с ИС частота генотипа GG и аллеля G была значительно выше, чем в контрольной группе ($p=0,023$ и $p=0,028$ соответственно). Риск для носителей генотипа GG был в 1,55 раза выше (отношение шансов = 1,550) по сравнению с носителями генотипа AG, а риск для аллеля G был в 1,507 раза выше по сравнению с аллелем A. Кроме того, у пациентов с ИС, достигших скелетной зрелости, носители генотипа GG имели значительно бóльшую величину сколиотической деформации ($36,01 \pm 13,12^\circ$) по сравнению с носителями генотипа AG ($28,92 \pm 7,43^\circ$, $p=0,007$). Эти факты указывают на связь между полиморфизмом rs708567 и тяжестью искривления позвоночника. Исследование подтвердило значимую ассоциацию между полиморфизмом rs708567 в гене *IL-17RC* и предрасположенностью к ИС, а также тяжестью кривизны у китайских девочек. Полученные данные предполагают, что *IL-17RC* является одним из генов, предрасполагающих к возникновению ИС, и может играть важную роль в прогрессировании искривления позвоночника.

TGFB1 (Transforming Growth Factor Beta 1)

TGFB1— это ген, который кодирует трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), ключевой сигнальный белок, участвующий в регуляции

различных биологических процессов, включая клеточный рост, дифференцировку, иммунный ответ и ремоделирование внеклеточного матрикса. Он участвует в ответе на повреждение тканей и контроле над воспалительными процессами. В норме он поддерживает баланс между образованием и разрушением костной ткани, регулируя активность остеобластов и остеокластов [49]. В исследовании Ryzhkov и соавт. рассматривалась связь полиморфизмов гена *TGFB1* с идиопатическим сколиозом в российской популяции [50]. Основной целью было изучение ассоциации между двумя полиморфизмами: C-509T (rs1800469) и Arg25Pro (rs1800471) и предрасположенностью к ИС, а также их влиянием на возраст начала заболевания и степень искривления позвоночника. В исследовании приняли участие 600 человек: 300 пациентов с ИС и 300 здоровых подростков контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. У всех пациентов с ИС измерялся угол искривления позвоночника по методу Кобба: среднее значение величины сколиотической деформации составило 16° (диапазон 10°–94°). Пациенты были разделены на группы по степени тяжести сколиоза: угол Кобба 10°–19° (51,3% пациентов), 20°–29° (38,7%), 30°–39° (6,7%) и более 39° (3,3%). Генетический анализ показал, что полиморфизм C-509T ассоциирован с повышенным риском развития ИС. Аллель Т и генотип ТТ были значимо более частыми среди пациентов с ИС по сравнению с контрольной группой исследования ($p=0,0001$, $OR=1,73$). Носители генотипа ТТ также имели более выраженные величины сколиотической деформации и более раннее начало заболевания (в среднем 9 лет у лиц женского пола с генотипом ТТ против 12 лет у носителей СС). Эти данные указывают на связь между полиморфизмом C-509T в гене *TGFB1* и прогрессированием ИС, что может быть связано с повышенной экспрессией *TGFB1* у носителей генотипа ТТ. Полиморфизм Arg25Pro не продемонстрировал значимой ассоциации с риском или тяжестью ИС.

LAPTM4B (Lysosomal Protein Transmembrane 4 Beta)

Ген *LAPTM4B* кодирует трансмембранный белок, который локализуется в лизосомах и участвует в процессах клеточной пролиферации, миграции и выживания клеток. Этот ген играет важную роль в структуре онкологических заболеваний, при этом, его функции в отношении заболеваний костной системы, таких как идиопатический сколиоз, продолжают изучаться [51]. В исследовании, опубликованном Eun Su Moon и соавт., изучалась связь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с подростковым идиопатическим сколиозом у корейских подростков [52]. В исследование были включены 68 корейских подростков с ИС и 35 здоровых участников, сопоставленных по возрасту и полу. Пациенты с ИС были разделены на две группы: 33 человека с величиной сколиотической деформации от 10° до 40° (группа с низким риском прогрессирования, не требующая хирургического лечения) и 35 человек с величиной искривления более 40° (группа с высоким риском прогрессирования, требующая хирургического вмешательства). Для анализа были выбраны 10 SNP, связанных с ИС, на основе данных предыдущих геномных исследований [53]. Исследование выявило значимый полиморфизм rs2449539 в гене *LAPTM4B*. У пациентов с ИС частота генотипа ТТ полиморфизма rs2449539 была значительно выше в группе с высоким риском прогрессирования ($p=0,003$), что указывает на связь с тяжестью искривления. Пациенты с генотипом ТТ имели бóльшие значения величины сколиотической деформации по сравнению с пациентами с генотипом ТС ($p=0,002$). Исследование показало, что носители генотипа ТТ в *LAPTM4B* имели более высокий риск прогрессирования искривления позвоночника, что подчеркивает потенциальную возможность использования этих SNP в качестве генетических маркеров для оценки прогнозирования тяжести развития ИС и разработки персонализированных методов лечения.

Общие гены для врожденного и идиопатического сколиозов*CHD7* (chromodomain helicase DNA binding protein 7)

Ген *CHD7* кодирует белок, который играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, особенно в процессе развития нервной системы, сердца, глаз и костной системы. Мутации в этом гене приводят к нарушению нормального эмбрионального развития. Мутации в *CHD7* нарушают функцию белка, который участвует в контроле хроматина и регуляции транскрипции. Это может привести к неправильной дифференциации клеток во время эмбриогенеза, что затрагивает множество систем, включая позвоночник. Мутации в этом гене ранее были связаны с синдромом CHARGE, который включает врожденные аномалии развития, у 60% пациентов с этим синдромом наблюдается сколиоз, вызванный нарушением сегментации позвонков [54]. Синдром CHARGE обычно возникает спорадически в результате новых мутаций в гене *CHD7*, но также описаны случаи семейного наследования [55].

В исследование Borisyak и соавт. (2020) было включено 211 девушек с ИС и 83 здоровых участницы в контрольной группе [56]. Средний возраст пациентов с ИС составил 16,8 лет, а среднее значение величины сколиотической деформации – $39,6 \pm 18,1^\circ$ (диапазон от 10° до 114°). В исследовании рассматривались три подгруппы пациентов с ИС в зависимости от показателей величины искривления ($\leq 30^\circ$ и $\geq 35^\circ$), темпов прогрессирования (непрогрессирующий, медленно прогрессирующий и быстро прогрессирующий сколиоз), а также возраста пациента на момент постановки диагноза (раннее начало и подростковый возраст). Генетический анализ включал оценку шести однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *CHD7*. Для трех из них использовали метод RFLP (рестрикционный фрагментный анализ), а для оставшихся трех – секвенирование по Сэнгеру. В трех из шести полиморфизмов был представлен только аллель дикого типа, поэтому дальнейший анализ проводился на трех SNP: rs1017861, rs4738824 и rs4738813. Полиморфизм rs1017861 показал значимую связь с предрасположенностью к ИС, причем аллель G был ассоциирован с повышенным риском развития

сколиоза (отношение шансов = 2,4). Полиморфизмы rs1017861 и rs4738813 также были связаны с тяжестью искривления и темпами прогрессирования деформации позвоночного столба. У пациентов с генотипом GG по полиморфизму rs1017861 было обнаружено меньшее значение величины сколиотической деформации и более медленное прогрессирование искривления по сравнению с другими генотипами. Однако, ни один из полиморфизмов не был связан с возрастом начала заболевания. Полиморфизм rs1017861 гена *CHD7* был связан с предрасположенностью к ИС и тяжестью деформации позвоночника. Таким образом, два полиморфизма (rs1017861 и rs4738813) показали связь с тяжестью заболевания и темпами прогрессирования искривления позвоночного столба.

Выводы

Врожденный и идиопатический сколиоз, безусловно, различаются по своему происхождению. При этом, анализ и оценка генетической детерминированности прогрессирования деформации актуальна для обеих этих форм. В случае врожденного сколиоза генетические исследования преимущественно фокусируются на фенотипах, требующих хирургического вмешательства, без дальнейшей оценки диспластического течения деформации позвоночного столба. У пациентов с идиопатическим сколиозом авторы сосредотачиваются не столько на оценке темпов прогрессирования сколиотической дуги искривления, сколько на окончательных значениях величины сколиотической деформации, выявленных на момент выполнения исследования.

В вопросе генетического профиля обе формы заболевания имеют общие гены и локусы, которые могут способствовать возникновению и прогрессированию деформации позвоночника. Оба типа заболеваний связаны с изменениями в области 16p11.2, что подчеркивает важность данной области для развития и роста позвоночных структур. Исследования показывают, что наличие мутаций в генах *CHD7* и *PTK7* может быть общим фактором, влияющим на тяжесть искривлений при ИС и фенотипом ВС [8, 13].

Несмотря на установленную генетическую схожесть этих двух заболеваний, существуют и кардинальные отличия. Врожденный сколиоз развивается на фоне выраженных органических дефектов позвонков, которые присутствуют у ребенка уже при рождении, тогда как идиопатический сколиоз проявляется в подростковом возрасте и зависит от сочетания генетических и внешних факторов, таких как ростовой скачок в период полового созревания. Понимание этих различий важно с целью разработки более точных методов диагностики и тактических подходов к лечению, направленных на коррекцию имеющегося искривления позвоночного столба и замедление прогрессирования деформации у пациентов с разными генетическими профилями.

Понимание генетических факторов, влияющих на темпы прогрессирования врожденного и идиопатического сколиоза, представляет собой важное направление научных исследований, которое может помочь разработать более персонализированные подходы к лечению пациентов с представленной патологией позвоночника. Дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимодействия генетических факторов с внешними условиями, могут способствовать созданию более эффективных стратегий лечения и улучшению качества жизни данной категории пациентов.

Список литературы

1. Михайловский М.В., Фомичев Н.Г. *Хирургия деформаций позвоночника*. 2-е изд., испр. и доп. Новосибирск: Redactio; 2011. 592 с.
2. Ueno M., Takaso M., Nakazawa T., et al. A 5-year epidemiological study on the prevalence rate of idiopathic scoliosis in Tokyo: school screening of more than 250,000 children. *J Orthop Sci*. 2011;16:1-6. doi:10.1007/s00776-010-0009-z.
3. Ruiz G., Torres-Lugo N.J., Marrero-Ortiz P., et al. Early-onset scoliosis: a narrative review. *EFORT Open Rev*. 2022;7(8):599-610. doi:10.1530/EOR-22-0040.
4. Weinstein S.L. The Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2019;39 (Suppl 1): S44-S46. doi:10.1097/BPO.0000000000001350.
5. Виссарионов С.В., Белянчиков С.М., Кокушин Д.Н. Результаты коррекции деформации позвоночника транспедикулярными спинальными системами у детей с идиопатическим сколиозом. *Хирургия позвоночника*. 2013;(3):030-037. EDN QOYSKR.
6. Micallef M., Caruana R., Al-Obaidi M.N. Epidemiology of Congenital Spine Malformation. In: AlAli K.F., Hashim H.T., editors. *Congenital Spine Malformations*. Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-59031-3_2.
7. Yan C., Jin G., Li L. Spinal scoliosis: insights into developmental mechanisms and animal models. *Spine Deform*. 2024. doi:10.1007/s43390-024-00941-9.
8. Mackel C.E., Jada A., Samdani A.F., et al. A comprehensive review of the diagnosis and management of congenital scoliosis. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:2155-2171. doi:10.1007/s00381-018-3915-6.
9. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н. Естественное течение врожденной деформации позвоночника у детей с изолированным нарушением формирования позвонка в поясничном отделе. *Хирургия позвоночника*. 2018;15(1):6-17. doi:10.14531/ss2018.1.6-17.

10. Мовшович И.А. Сколиоз: хирургическая анатомия и патогенез. М.: *Медицина*; 1964. 254 с.
11. Wang H., Wen W., Yao M., et al. Deciphering the genomic insights into the coexistence of congenital scoliosis and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Front Genet.* 2024;15:1399604. doi:10.3389/fgene.2024.1399604.
12. De Salvatore S., Ruzzini L., Longo U.G, et al. Exploring the association between specific genes and the onset of idiopathic scoliosis: a systematic review. *BMC Med Genomics.* 2022;15:115. doi:10.1186/s12920-022-01272-2.
13. Terhune E.A., Heyn P.C., Piper C.R., et al. Genetic variants associated with the occurrence and progression of adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2022;11:118. doi:10.1186/s13643-022-01991-8.
14. Sebaaly A., Daher M., Salameh B., et al. Congenital scoliosis: a narrative review and proposal of a treatment algorithm. *EFORT Open Rev.* 2022;7(5):318-327. doi:10.1530/EOR-21-0121.
15. Smit T.H. On growth and scoliosis. *Eur Spine J.* 2024;33:2439-2450. doi:10.1007/s00586-024-08276-9.
16. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н., Хусаинов Н.О., Абдалиев С.С. Хирургическая коррекция деформации позвоночника у детей с врожденным кифосколиозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(4). doi.org/10.17513/spno.29970
17. Otomo N., Takeda K., Kawai S., et al. Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. *J Med Genet.* 2019;56:622-628.
18. Zhang W., Yao Z., Guo R., et al. Molecular identification of T-box transcription factor 6 and prognostic assessment in patients with congenital scoliosis: A single-center study. *Front Med.* 2022;9:941468. doi:10.3389/fmed.2022.941468.
19. Wallin J., Wilting J., Koseki H., et al. The role of Pax-1 in axial skeleton development. *Development.* 1994;120(5):1109-1121.

20. Sparrow D.B., Chapman G., Smith A.J., et al. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell*. 2012;149(2):295-306. doi:10.1016/j.cell.2012.02.054.
21. Wu Y., Zhang H., Tang M., et al. High methylation of lysine acetyltransferase 6B is associated with the Cobb angle in patients with congenital scoliosis. *J Transl Med*. 2020;18(1):210. doi:10.1186/s12967-020-02367-z.
22. Su Z., Yang Y., Wang S., et al. The mutational landscape of ptk7 in congenital scoliosis and adolescent idiopathic scoliosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(11):1791. doi:10.3390/genes12111791.
23. Weinstein S.L., Dolan L.A., Wright J.G., et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512-1521.
24. Faldini C., Manzetti M., Neri S., et al. Epigenetic and genetic factors related to curve progression in adolescent idiopathic scoliosis: A systematic scoping review of the current literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5914. doi:10.3390/ijms23115914.
25. Zaydman A.M., Strokova E.L., Pahomova N.Y., et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Med Hypotheses*. 2021;151:110585. doi:10.1016/j.mehy.2021.110585.
26. Sadler B., Haller G., Antunes L., et al. Distal chromosome 16p11.2 duplications containing SH2B1 in patients with scoliosis. *J Med Genet*. 2019;56:427-433.
27. Lau K.K.L., Law K.K.P., Kwan K.Y.H., et al. Proprioception-related gene mutations in relation to the aetiopathogenesis of idiopathic scoliosis: A scoping review. *J Orthop Res*. 2023;41(12):2694-2702. doi:10.1002/jor.25626.
28. Qiu Y., Mao S.H., Qian B.P., et al. A promoter polymorphism of neurotrophin 3 gene is associated with curve severity and bracing effectiveness in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2012;37(2):127-133.

- 29.Miyake A., Kou I., Takahashi Y., et al. Identification of a susceptibility locus for severe adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 17q24.3. *PLoS One*. 2013;8(9):e72802.
- 30.Shi B., Mao S., Xu L., et al. Quantitation analysis of PCDH10 methylation in adolescent idiopathic scoliosis using pyrosequencing study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(7):E373-E378. doi:10.1097/BRS.0000000000003292.
- 31.Sakai L.Y., Keene D.R., Renard M., et al. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591(1):279-291. doi:10.1016/j.gene.2016.07.033.
- 32.Buchan J.G., Alvarado D.M., Haller G.E., et al. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(19):5271-5282. doi:10.1093/hmg/ddu224.
- 33.Andrusiewicz M., Harasymczuk P., Janusz P., et al. TIMP2 polymorphisms association with curve initiation and progression of thoracic idiopathic scoliosis in the Caucasian females. *J Orthop Res*. 2019;37(2):320-326. doi:10.1002/jor.24380.
- 34.Meng Y., Lin T., Liang S., et al. Value of DNA methylation in predicting curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *EBioMedicine*. 2018;36:401-408. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.01.
- 35.Montanaro L., Parisini P., Gregg T., et al. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2006;1:21. doi:10.1186/1748-7161-1-21.
- 36.Chen Z., Tang N.L.S., Cao X., et al. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet*. 2008;17(4):525-532. doi:10.1038/ejhg.2008.203.
- 37.Takeda K., Kou I., Otomo N., et al. 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.

38. Petrosyan E., Fares J., Ahuja C.S., et al. Genetics and epigenetics of scoliosis progression. *North Am Spine Soc J.* 2024;5:249-260. doi:10.1016/j.xnsj.2024.03.017.
39. Shi B., Xu L., Mao S., et al. Abnormal PITX1 gene methylation in adolescent idiopathic scoliosis: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:138. doi:10.1186/s12891-018-2054-2.
40. Zhang J., Chen H., Leung R.K.K., et al. Aberrant miR-145-5p/ β -catenin signal impairs osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB J.* 2018;32:6537-6549. doi:10.1096/fj.201800539R.
41. Ogura Y., Kou I., Takahashi Y., et al. A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet.* 2017;26:4086-4092. doi:10.1093/hmg/ddx295.
42. Wang Y., Dai Z., Wu Z., et al. Genetic variant of MIR4300HG is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *J Orthop Surg Res.* 2021;16:311. doi:10.1186/s13018-021-02455-w.
43. Xu L., Xia C., Qin X., et al. Genetic variant of BNC2 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese population. *Mol Genet Genomics.* 2017;292(4):789-794. doi:10.1007/s00438-017-1315-3.
44. Хальчицкий С.Е., Грачева Ю.А., Печальнова С.А., Буслов К.Г., Виссарионов С.В., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., Крецер Т.Ю., Кашуро В.А. Системный ювенильный идиопатический артрит и его биомаркеры (обзор литературы). *Medline. ru.* 2023; 24 (1): 176-199.
45. Dai Z., Min K., Wu Z., et al. Genetic variants can predict the outcome of brace treatment in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* Published online August 29, 2024. doi:10.1097/BRS.0000000000005137.
46. Wang W., Chen T., Liu Y., et al. Predictive value of single-nucleotide polymorphisms in curve progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2022;31:2311-2325. doi:10.1007/s00586-022-07213-y.

47. Zhou S., Qiu X.S., Zhu Z.Z., 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;13:1. doi:10.1186/471-2474-13-1.
48. Wu M., Chen G., Li Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res.* 2016;4:16009. doi:10.1038/boneres.2016.9.
49. Ryzhkov I.I., Borzilov E.E., Churnosov M.I., et al. Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2013;38(12):E699-E704. doi:10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
50. Griesse ER., Kenyon DB., McMahon TR.. Identifying sexual health protective factors among Northern Plains American Indian youth: An ecological approach utilizing multiple perspectives. *Am Indian Alsk Native Ment Health Res.* 2016;23(4):16-43. doi:10.5820/aian.2304.2016.16.
51. Moon E.S., Kim H.S., 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.2013.54.3.500.
52. Ward K., Ogilvie J.W., Singleton M.V., et al. Validation of DNA-based prognostic testing to predict spinal curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:E1455-64. doi:10.1097/BRS.0b013e3181f41c99.
53. Jongmans M.C., Admiraal R.J., van der Donk K.P., et al. CHARGE syndrome: The phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 2006;43(4):306-314. doi:10.1136/jmg.2005.036061.
54. Sanlaville D., Verloes A. CHARGE syndrome: An update. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:389-399. doi:10.1038/sj.ejhg.5201778.
55. Borysiak K., Janusz P., Andrusiewicz M., et al. CHD7 gene polymorphisms in female patients with idiopathic scoliosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21:18. doi:10.1186/s12891-020-3100-2.

56. Pérez-Machado G., Berenguer-Pascual E., Bovea-Marco M., et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone*. 2020;140:115563. doi:10.1016/j.bone.2020.115563.

References

1. Mikhaylovskiy M.V., Fomichev N.G. *Surgery of spinal deformity*. 2nd ed., corrected and supplemented. Redaktio;2011:592.
2. Ueno M., Takaso M., Nakazawa T., et al. A 5-year epidemiological study on the prevalence rate of idiopathic scoliosis in Tokyo: school screening of more than 250,000 children. *J Orthop Sci*. 2011;16:1-6. doi:10.1007/s00776-010-0009-z.
3. Ruiz G., Torres-Lugo N.J., Marrero-Ortiz P., et al. Early-onset scoliosis: a narrative review. *EFORT Open Rev*. 2022;7(8):599-610. doi:10.1530/EOR-22-0040.
4. Weinstein S.L. The Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2019; 39(Suppl 1): S44-S46. doi:10.1097/BPO.0000000000001350.
5. Vissarionov S.V., Belyanchikov S.M., Kokushin D.N. Results of correction of spinal deformity by transpedicular spinal system in children with idiopathic scoliosis. *Spine Surgery*; 2013;(3):030-037. EDN QOYSKR. (in Russian)
6. Micallef M., Caruana R., Al-Obaidi M.N. Epidemiology of Congenital Spine Malformation. In: AlAli KF, Hashim HT, editors. *Congenital Spine Malformations*. Springer; 2024. doi:10.1007/978-3-031-59031-3_2.
7. Yan C., Jin G, Li L. Spinal scoliosis: insights into developmental mechanisms and animal models. *Spine Deform*. 2024. doi:10.1007/s43390-024-00941-9.
8. Mackel C.E., Jada A., Samdani A.F., et al. A comprehensive review of the diagnosis and management of congenital scoliosis. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:2155-2171. doi:10.1007/s00381-018-3915-6.

9. Vissarionov S.V., Kartavenko K.A., Kokushin D.N. Esthetic technique of congenital deformity of the spine in children with isolated disruption of the formation of the spine in the lumbar region . *Spine Surgery*. 2018;15(1):6-17. doi:10.14531/ss2018.1.6-17
10. Movshovich I.A. Scoliosis: surgical anatomy and pathogenesis. *Meditsina*; 1964:254
11. Wang H., Wen W., Yao M., et al. Deciphering the genomic insights into the coexistence of congenital scoliosis and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Front Genet*. 2024;15:1399604. doi:10.3389/fgene.2024.1399604.
12. De Salvatore S., Ruzzini L., Longo U.G., et al. Exploring the association between specific genes and the onset of idiopathic scoliosis: a systematic review. *BMC Med Genomics*. 2022;15:115. doi:10.1186/s12920-022-01272-2.
13. Terhune E.A., Heyn P.C., Piper C.R., et al. Genetic variants associated with the occurrence and progression of adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2022;11:118. doi:10.1186/s13643-022-01991-8.
14. Sebaaly A., Daher M., Salameh B., et al. Congenital scoliosis: a narrative review and proposal of a treatment algorithm. *EFORT Open Rev*. 2022;7(5):318-327. doi:10.1530/EOR-21-0121.
15. Smit T.H. On growth and scoliosis. *Eur Spine J*. 2024;33:2439-2450. doi:10.1007/s00586-024-08276-9.
16. Vissarionov S.V., Kokushin D.N., Filippova A.N., Khusainov N.O., Abdaliyev S.S. Surgical correction of spinal deformity in children with congenital kyphoscoliosis. *Modern Problem of Science and Education* ;2020:(4). doi.org/10.17513/spno.29970
17. Otomo N., Takeda K., Kawai S., et al. Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. *J Med Genet*. 2019;56:622-628.
18. Zhang W., Yao Z., Guo R., et al. Molecular identification of T-box transcription factor 6 and prognostic assessment in patients with congenital

- scoliosis: A single-center study. *Front Med.* 2022;9:941468. doi:10.3389/fmed.2022.941468.
- 19.Wallin J., Wilting J., Koseki H., et al. The role of Pax-1 in axial skeleton development. *Development.* 1994;120(5):1109-1121.
- 20.Sparrow D.B., Chapman G., Smith A.J., et al. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell.* 2012;149(2):295-306. doi:10.1016/j.cell.2012.02.054.
- 21.Wu Y., Zhang H., Tang M., et al. High methylation of lysine acetyltransferase 6B is associated with the Cobb angle in patients with congenital scoliosis. *J Transl Med.* 2020;18(1):210. doi:10.1186/s12967-020-02367-z.
- 22.Su Z., Yang Y., Wang S., et al. The mutational landscape of ptk7 in congenital scoliosis and adolescent idiopathic scoliosis. *Genes (Basel).* 2021;12(11):1791. doi:10.3390/genes12111791.
- 23.Weinstein S.L., Dolan L.A., Wright J.G., et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med.* 2013;369:1512-1521.
- 24.Faldini C., Manzetti M., Neri S., et al. Epigenetic and genetic factors related to curve progression in adolescent idiopathic scoliosis: A systematic scoping review of the current literature. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):5914. doi:10.3390/ijms23115914.
- 25.Zaydman A.M., Strokova E.L., Pahomova N.Y., et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Med Hypotheses.* 2021;151:110585. doi:10.1016/j.mehy.2021.110585.
- 26.Sadler B., Haller G., Antunes L., et al. Distal chromosome 16p11.2 duplications containing SH2B1 in patients with scoliosis. *J Med Genet.* 2019;56:427-433.
- 27.Lau K.K.L., Law K.K.P., Kwan K.Y.H., et al. Proprioception-related gene mutations in relation to the aetiopathogenesis of idiopathic scoliosis: A scoping review. *J Orthop Res.* 2023;41(12):2694-2702. doi:10.1002/jor.25626.

28. Qiu Y., Mao S.H., Qian B.P., et al. A promoter polymorphism of neurotrophin 3 gene is associated with curve severity and bracing effectiveness in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2012;37(2):127-133.
29. Miyake A., Kou I., Takahashi Y., et al. Identification of a susceptibility locus for severe adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 17q24.3. *PLoS One*. 2013;8(9):e72802.
30. Shi B., Mao S., Xu L., et al. Quantitation analysis of PCDH10 methylation in adolescent idiopathic scoliosis using pyrosequencing study. *Spine*. 2020;45(7):E373-E378. doi:10.1097/BRS.0000000000003292.
31. Sakai L.Y., Keene D.R., Renard M., et al. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591(1):279-291. doi:10.1016/j.gene.2016.07.033.
32. Buchan J.G., Alvarado D.M., Haller G.E., et al. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(19):5271-5282. doi:10.1093/hmg/ddu224.
33. Andrusiewicz M., Harasymczuk P., Janusz P., et al. TIMP2 polymorphisms association with curve initiation and progression of thoracic idiopathic scoliosis in the Caucasian females. *J Orthop Res*. 2019;37(2):320-326. doi:10.1002/jor.24380.
34. Meng Y., Lin T., Liang S., et al. Value of DNA methylation in predicting curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *EBioMedicine*. 2018;36:401-408. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.01.
35. Montanaro L., Parisini P., Gregg T., et al. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2006;1:21. doi:10.1186/1748-7161-1-21.
36. Chen Z., Tang N.L.S., Cao X., et al. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet*. 2008;17(4):525-532. doi:10.1038/ejhg.2008.203.

37. Takeda K., Kou I., Otomo N., et al. 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.
38. Petrosyan E., Fares J., Ahuja C.S., et al. Genetics and epigenetics of scoliosis progression. *North Am Spine Soc J.* 2024;5:249-260. doi:10.1016/j.xnsj.2024.03.017.
39. Shi B, Xu L., Mao S., et al. Abnormal PITX1 gene methylation in adolescent idiopathic scoliosis: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:138. doi:10.1186/s12891-018-2054-2.
40. Zhang J., Chen H., Leung R.K.K., et al. Aberrant miR-145–5p/ β -catenin signal impairs osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB J.* 2018;32:6537-6549. doi:10.1096/fj.201800539R.
41. Ogura Y., Kou I., Takahashi Y., et al. A functional variant in MIR4300HG, the host gene of microRNA MIR4300 is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet.* 2017;26:4086-4092. doi:10.1093/hmg/ddx295.
42. Wang Y., Dai Z., Wu Z., et al. Genetic variant of MIR4300HG is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *J Orthop Surg Res.* 2021;16:311. doi:10.1186/s13018-021-02455-w.
43. Xu L., Xia C., Qin X., et al. Genetic variant of BNC2 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese population. *Mol Genet Genomics.* 2017;292(4):789-794. doi:10.1007/s00438-017-1315-3.
44. Khalchitsky S.E., Gracheva Yu.A., Pechal'nova S.A., Buslov K.G., Vissarionov S.V., Batotsyrenova E.G., Komov Yu.V., Kretser T.Yu., Kashuro V.A. Systemic juvenile idiopathic arthritis and its biomarkers (literature review). *Medline. ru.* 2023; 24 (1): 176-199.
45. Dai Z., Min K., Wu Z., et al. Genetic variants can predict the outcome of brace treatment in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2024;doi:10.1097/BRS.0000000000005137.

- 46.Wang W., Chen T., Liu Y., et al. Predictive value of single-nucleotide polymorphisms in curve progression of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2022;31:2311-2325. doi:10.1007/s00586-022-07213-y.
- 47.Zhou S., Qiu X.S., Zhu Z.Z., 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;13:1. doi:10.1186/1471-2474-13-1.
- 48.Wu M., Chen G., Li Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res.* 2016;4:16009. doi:10.1038/boneres.2016.9.
- 49.Ryzhkov I.I., Borzilov E.E., Churnosov M.I., et al. Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2013;38(12):E699-E704. doi:10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
- 50.Griese E.R., Kenyon D.B., McMahon T.R. Identifying sexual health protective factors among Northern Plains American Indian youth: An ecological approach utilizing multiple perspectives. *Am Indian Alsk Native Ment Health Res.* 2016;23(4):16-43. doi:10.5820/aian.2304.2016.16.
- 51.Moon E.S., Kim H.S., 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.2013.54.3.500.
- 52.Ward K., Ogilvie J.W., Singleton M.V., et al. Validation of DNA-based prognostic testing to predict spinal curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:E1455-64. doi:10.1097/BRS.0b013e3181f41c99.
- 53.Jongmans M.C., Admiraal R.J., van der Donk K.P., et al. CHARGE syndrome: The phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 2006;43(4):306-314. doi:10.1136/jmg.2005.036061.
- 54.Sanlaville D., Verloes A. CHARGE syndrome: An update. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:389-399. doi:10.1038/sj.ejhg.5201778.

55. Borysiak K., Janusz P., Andrusiewicz M., et al. CHD7 gene polymorphisms in female patients with idiopathic scoliosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21:18. doi:10.1186/s12891-020-3100-2.
56. Perez-Machado G., Berenguer-Pascual E., Bovea-Marco M., et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020;140:115563. doi:10.1016/j.bone.2020.115563.