

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Кокушин Д.Н.¹, Филиппова А.Н.¹, Хусаинов Н.О.¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: turner01@mail.ru

Статья посвящена обзору литературных источников по факторам прогрессирования идиопатического сколиоза. Несмотря на то что клиническая картина идиопатического сколиоза описана давно, причина этого состояния не определена. Существует множество теорий и различных факторов, которые, возможно, обуславливают прогрессирование сколиотической деформации, однако до настоящего времени отсутствует единая точка зрения, указывающая на характер ее течения. Один из самых сложных вопросов, которому посвящено множество исследований, от каких факторов зависит дальнейшее течение и прогрессирование деформации позвоночника. В данном обзоре литературы проведен анализ различных клинико-лучевых, биохимических, гормональных критериев, особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза, а также сопутствующих аномалий развития позвоночного канала и спинного мозга, которые, по данным ряда исследователей, могут оказывать влияние на характер течения деформации позвоночника.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, дети, факторы прогрессирования деформации.

FACTORS FOR PROGRESSION OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Kokushin D.N.¹, Fillipova A.N.¹, Khusainov N.O.¹

¹Federal state budgetary institution "Turners scientific research institute for pediatric orthopedics" Ministry of health Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: turner01@mail.ru

This article highlights the literature on the factors for progression of the idiopathic scoliosis. Despite clinical picture of this condition is well-known, there is still no obvious cause of it revealed. There are many theories and different factors which may probably determine the progression of scoliotic deformity but until present time there is no consensus on the development of the disease. One of the most important issues for the research is to reveal the factors which will lead to further progression of the deformity. Current review focuses on the literature determined to clinical, radiological, biochemical and hormonal criteria, special features of platelet chain hemostasis and concomitant anomalies of vertebral canal and spinal cord which may have an influence on the development of spine deformity.

Keywords: idiopathic scoliosis, children, factors of progression of deformity.

С тех пор как Гиппократ привел клиническое описание, а Гален предложил термин «сколиоз» для определения деформации позвоночника, прошли тысячелетия, однако нет единой точки зрения на истинную причину, а также патогенез и механизм развития этой патологии [1].

Деформация позвоночника является одной из распространенных ортопедических патологий детского возраста. У детей 10-18 лет идиопатический сколиоз диагностируется в 2-3% случаев в популяции, однако течение заболевания у каждого ребенка индивидуальное: у одних деформация имеет быстрый темп прогрессирования, у других величина деформации остается практически неизменной [2].

Необходимо отметить, что сколиоз в настоящее время считается мультифакторным заболеванием [3], впервые об этом начал говорить И.А. Мовшович [4]. По его мнению, для развития деформации необходимо наличие хотя бы трех факторов:

1) первичного патологического фактора, нарушающего нормальный рост позвоночника, этот фактор может быть и приобретенным (диспластические изменения в спинном мозге, позвонках, дисках);

2) фактора, создающего общий патологический фон организма (например, обменно-гормональные нарушения);

3) статико-динамических нарушений – фактора, который приобретает свое значение в период формирования структурных изменений позвонков.

К прогрессирующему характеру течения сколиоза может привести только сочетание всех трех факторов.

В нашем обзоре литературы мы сконцентрировали внимание на клинико-лучевых критериях, а также сопутствующих аномалиях развития позвоночного канала и спинного мозга, которые, по данным исследователей, могут оказывать влияние на характер течения деформации позвоночника.

Ряд исследователей утверждают, что прогрессирование деформации позвоночника связано с полом ребенка, возрастом появления первичного искривления, а также костным возрастом пациента. Можно отметить только одно исследование, авторы которого попытались разработать алгоритм оценки прогрессирующего характера течения сколиотической деформации позвоночника. Perdriolle, Vidal [5], изучив рентгенограммы тщательно отобранной группы (221 человек) больных с идиопатическим сколиозом только грудной и грудопоясничной локализаций, выделили следующие параметры, от которых, по их мнению, зависит прогноз и характер прогрессирования сколиоза: величина торсии вершинного позвонка (определенная по методу Perdriolle), угол основной дуги деформации по Cobb, специфическая ротация (сумма углов ротации, измеренной для двух позвонков, расположенных каудальнее верхнего концевого позвонка). R. Perdriolle и J. Vidal полагали, что прогнозировать течение деформации позвоночного столба можно в любом возрасте. С их точки зрения, для детей от 6 лет до возраста завершения пубертатного периода критическим является показатель ротации вершинного позвонка в 15° . Если ротация апикального позвонка превышает 15° , то к моменту завершения формирования скелета угол деформации основной дуги будет составлять больше 90° . При ротации позвонка в $10-15^\circ$ сколиотическая дуга достигнет величины $70-90^\circ$, а при величине ротации вершинного позвонка в пределах $5-10^\circ$ угол искривления основной дуги составит $40-70^\circ$.

Подростковые (идиопатические) сколиозы прогрессируют в наибольшей степени в период между началом полового созревания и завершением формирования скелета. **До этого периода** угол деформации позвоночника по Cobb у большинства детей не превышает 30° ,

течение **деформации** считается стабильным. Период ускоренного прогрессирования редко превышает 3 года.

Weinstein [6], в течение 40 лет изучавший естественное течение идиопатических сколиозов у большой группы исследуемых, пришел к выводу, что основным прогностическим фактором прогрессирующего характера течения искривления позвоночника является величина деформации и ротации апикального позвонка к моменту завершения формирования скелета. Для грудных и S-образных сколиозов критическая величина искривления угла Cobb составляет 50° , для грудных и груднопоясничных – 30° . Прогностически значимой для всех типов деформаций является ротация вершинного позвонка более 30° .

К аналогичному выводу пришли Ricault с соавт. [7], их исследование включало группу из 53 больных в период активного роста. Они отнесли к числу прогрессирующих 57% пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование деформации более 5° в год. При этом они отметили, что даже прогрессирующий сколиоз, если он не превышает 30° к моменту завершения формирования скелета, в дальнейшем остается стабильным.

Bunnell с соавт. [8] выделили две группы прогностических факторов, проанализировав течение патологии у 326 девочек с идиопатическим сколиозом. Первая группа факторов - прогностически незначимые, к ней относятся: семейный анамнез, индекс «рост/вес», величина грудного кифоза и поясничного лордоза, аномалии пояснично-крестцового отдела позвоночника, а также баланс туловища. Прогностически ценными с точки зрения прогрессирования деформации являются тип искривления (грудные деформации наиболее склонны к прогрессированию, поясничные – менее), пол ребенка (**у девочек прогрессирование деформации наблюдается чаще**), ранний возраст выявления деформации, величина дуги, отсутствие менструаций, тест Риссера. Также среди прогностически важных факторов наиболее надежными и достоверными являются остаточные потенции роста и величина основной дуги деформации.

Еще одно из исследований идиопатического сколиоза было проведено М.Г. Дудиным [9]. Изучение состояния эндокринной системы, а именно уровня остеотропных гормонов гипофиза, показало, что в большой группе больных характеристики остеотропного гормонального профиля четко коррелировали с характером течения идиопатического сколиоза. При наличии в крови высокого уровня гормонов, отвечающих за стимуляцию синтетических процессов (кальцитонин, соматотропин), заболевание имело прогрессирующее течение, а при высоких концентрациях их функциональных антагонистов (паратирин, кортизол) – стабильное.

Согласно другой теории, восприимчивость костной ткани при ИС к эстрогену изменяется. Полиморфизм генов-рецепторов эстрогена коррелирует с тяжестью деформации позвоночника при ИС [10]. При этом в патогенезе эстроген-зависимой теории нет связи между уровнем эстрогена и тяжестью деформации, разница между пациентом с ИС и здоровым человеком заключается в качественном составе рецепторов эстрогена.

Еще одним фактором прогрессирования деформации позвоночника является мелатонин-сигнальная система. Мелатонин способствует росту костной ткани за счет увеличения дифференцировки мезенхимальных клеток (MSC) в остеобласты [11], при этом способствуя пролиферации остеобластов, он уменьшает экспрессию RANKL остеобластов. В опытах на животных удаление шишковидного тела способствовало развитию деформации позвоночника, а введение мелатонина препятствовало развитию ИС. Однако у людей в соответствующих исследованиях такой корреляции между уровнем мелатонина и развитием деформации найдено не было [12]. При этом отмечается, что мелатонин может индуцировать пролиферацию нормальных остеобластов человека, но не у больных ИС, что говорит о том, что при ИС нарушена мелатонин-сигнальная система [13]. Связь между уровнем мелатонина и развитием деформации позвоночника на данный момент не до конца ясна, однако полиморфизм гена-рецептора 1В – мелатонина вызывает развитие ИС [14], кроме того, мелатонин вызывает фосфорилирование ингибиторных сигнальных белков, которые связаны с рецепторами мелатонина на мембранах остеобластов [15].

Одной из причин идиопатического сколиоза (ИС) считается нарушение метаболизма костной ткани. У пациентов с ИС наблюдается более низкая минеральная плотность тел позвонков поясничного отдела позвоночника [3], а также изменения в их росте [3; 16], что приводит к несоответствию между ростом передних и задних структур поясничных позвонков. В последние годы сообщается об остеопении, как одном из факторов прогрессирующего течения ИС [17]. Известно, что центральным элементом в регуляции костной массы является экспрессия каппа-В-лиганда (RANKL) нуклеидного фактора остеобластов, который стимулирует активность остеокластов и резорбцию кости путем связывания RANK с мембраной остеокластов, что ведет к синтезу остеопротегерина (OPG), который инактивирует остеокласты, а, следовательно, и резорбцию костной ткани [18]. Интересно, что у детей с ИС (особенно у девочек) в большинстве случаев была найдена мутация OPG, повышенное содержание RANKL в крови, что способствовало взаимодействию RANKL и OPG, активируя тем самым остеокластическую систему [19].

Паравертебральные мышцы играют ключевую роль в обеспечении стабильности позвоночника. С учетом этого одна из теорий прогрессирования ИС заключается в том, что дисфункция параспинальных мышц приводит к развитию деформации. Анализ данных ЭМГ

параспинальных мышц у пациентов с ИС свидетельствует об асимметрии мышечной активности и аномалиях нервно-мышечной передачи [20], т.е. существует мнение, что по данным ЭМГ паравертебральных мышц можно прогнозировать тяжесть развития деформации позвоночника при ИС [21].

Измерение скорости синтеза мышечных белков с использованием стабильных изотопов показало, что уровень синтеза белка паравертебральных мышц на вогнутой стороне деформации снижен по сравнению с выпуклой стороной [22].

Гистологические исследования также показали, что паравертебральные мышцы на вогнутой стороне деформации имеют более выраженный фиброз и жировую дистрофию, чем на выпуклой [23]. В одном из исследований результаты гистологии паравертебральных мышц у пациентов с ИС сравнивались с таковой у здоровых людей. Было установлено, что паравертебральные мышцы вогнутой стороны деформации имеют отличный от нормального процент медленных мышечных волокон типа I, следовательно, они имеют сниженную устойчивость к нагрузке. Следует отметить, что мышцы выпуклой стороны деформации не имели отличий **от паравертебральных мышц у здоровых людей** по содержанию медленных мышечных волокон.

Другими авторами были обнаружены редкие типы фибриногена-1 (FBN1) b фибриногена -2(FBN1) у пациентов с тяжелой формой ИС [24]. FBN1 и 2 представляют собой гликопротеины, которые образуют ключевые моменты миофибрилл скелетных мышц. Дефицит FBN1 связан с синдромом Марфана, при котором наблюдается миопатия и плохое развитие мышц [25]. Интересно, что в недавнем исследовании Wajchenberg et al. [23] сообщали о признаках мышечной миопатии и мышечной атрофии в параспинальных мышцах при ИС. Еще в одной работе говорится, что определен локус в геноме пациентов с ИС, отвечающий за прогрессирование - LBX1. В исследованиях на животных LBX1 играет важную роль в развитии мышечной ткани [26]. Кроме того, было установлено, что полиморфизмы в гене трансформирующего фактора роста β (TGF β) связаны с развитием и прогрессированием деформации у лиц женского пола [27; 28]. Известно, что есть разница в экспрессии генов TGF β и генов рецепторов TGF β в паравертебральных мышцах по выпуклой и вогнутой стороне деформации [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что в паравертебральных мышцах происходит патологическая рецепторная передача TGF-сигнала, что может быть фактором развития и прогрессирования деформации у пациентов с ИС.

В ходе работы Yagom et al. [30] был обнаружен повышенный уровень внутриклеточного кальция в параспинальной мускулатуре и изменение свойств миозина у больных с идиопатическим сколиозом. Floman et al. [31] нашли у таких пациентов значительные изменения в тромбоцитах. Kindsfater et al. [32] выявили резко повышенный

уровень тромбоцитарного калмодулина у больных с прогрессирующими формами идиопатического сколиоза в сравнении с пациентами со стабильными формами сколиоза и контрольной группой (**здоровыми людьми**). Авторы считают, что уровень содержания калмодулина в тромбоцитах можно расценивать как более точный показатель с точки зрения прогноза прогрессирующего характера течения идиопатического сколиоза, чем тест Риссера.

Помимо патологии костной и мышечной тканей, играющих роль в развитии и прогрессировании деформации позвоночника, также наблюдаются изменения в хрящевых и соединительнотканых структурах позвоночного столба.

В гистологических исследованиях тканей позвоночного столба было выявлено, что уже на начальных стадиях ИС имеются колоссальные изменения в структуре межпозвоночных дисков и пластинок роста позвонков, что можно диагностировать при МРТ [33]. Несмотря на то что биологические процессы и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих аномалий, плохо изучены, доказано, что есть изменения химического состава межпозвоночных дисков. По выпуклой стороне деформации в межпозвоночных дисках обнаружена дезорганизация столбцов хондроцитов [34] и дегенерация матрицы с изменением состава протеогликанов, а также снижение сульфатирования и ацетилирования протеогликанов в хрящевых концевых пластинках и в пульпозном ядре [35]. Кроме того, в фиброзном кольце межпозвоночного диска у пациентов с ИС отмечается вакуолизация и патологическая локализация коллагеновых волокон.

Гистологический анализ, сравнивающий пролиферативные способности передней и задней ростковых пластинок при ИС, показал, что передняя ростковая зона имеет больший потенциал к пролиферации и гипертрофии. На вершине деформации по выпуклой стороне также было отмечено, что хондроциты имеют большую пролиферативную способность [36]. Известно, что сниженная экспрессия коллагена II типа, повышенная экспрессия хрящевых и агрекан-протеогликановых протеаз, а также повышенная экспрессия фактора транскрипции Runx2 и коллагена X типа способствуют дегенерации хрящевого матрикса и энхондральной оссификации [37]. Таким образом, при ИС экспрессия фактора транскрипции Runx2 и коллагена X типа различна в хрящевых пластинках роста по выпуклой и вогнутой стороне деформированного позвоночника [38].

При ИС имеет место аномальная энхондральная оссификация, что связано с дисфункцией сигнальной мелатониновой системы [39]. При ИС хондроциты ростковых пластинок позвонков имеют сниженную экспрессию рецепторов мелатонина MT2 по сравнению с нормальными хондроцитами. Таким образом, в норме мелатонин ингибирует пролиферацию хондроцитов, чего не происходит при ИС [39], вместо этого отмечается рост гипертрофированных хондроцитов с аномальной энхондральной оссификацией.

Следовательно, изменение матрицы протеогликанов межпозвоночного диска, неравномерная пролиферация хондроцитов могут приводить к прогрессированию деформации.

В одном из исследований говорится, что пусковым моментом в патогенезе прогрессирования деформации являются такие медиаторы, как противовоспалительные цитокины, ИЛ-1 α , ФНО- α и ИЛ-6, которые вызывают изменения в хрящевой ткани путем индукции **протеаз** и агрекиназ [40]. Следовательно, можно утверждать, что полиморфизм противовоспалительных цитокинов связан с тяжестью прогрессирования ИС [41]. Кроме того, в молекулярных исследованиях дегенерации межпозвоночных дисков было выяснено, что мутации в клетках пульпозного ядра также играют роль в патогенезе деформации. Исследования показали, что miR-10b и miR-21 в РНК соединительной ткани стимулируют пролиферацию клеток пульпозного ядра путем ингибирования рецепторов протеинкиназы В [42]. При этом уровень miR-10b и miR-21 у пациентов с ИС выше, чем у здоровых.

В последнее время в литературе появились публикации о частом сочетании идиопатического сколиоза с патологией со стороны позвоночного канала и спинного мозга [43]. Возможное влияние на характер прогрессирования деформации позвоночника у пациентов с идиопатическим сколиозом оказывают и эти факторы. Так, например, идиопатический сколиоз возникает у пациентов с аномалиями Киари I, по разным данным зарубежных авторов, от 35% до 60% [44]. Многие исследователи считают, что при декомпрессии задней черепной ямки происходит регресс сколиотической деформации [11; 20; 45]. Так, J. Smith в своей работе оценил влияние декомпрессии задней черепной ямки на изменение величины сколиотической дуги у пациентов с аномалиями Киари I в сочетании с идиопатическим сколиозом. В исследовании приняли участие 85 пациентов в возрасте от 16 лет и моложе. Данным пациентам была выполнена декомпрессия задней черепной ямки с 1990 по 2000 г. В результате проведенного исследования отмечалось, что у 57% пациентов наблюдалось уменьшение величины основной сколиотической дуги искривления. Однако регресс сколиоза имел переменный характер, и после первоначального уменьшения деформации с течением времени возникало ее дальнейшее прогрессирование.

M. Rigo совместно со своими коллегами описали клинический случай уменьшения величины сколиотической деформации после спонтанного разрешения аномалии Киари I. У пациентки 13 лет имелось прогрессирование сколиотической дуги деформации в течение нескольких лет с 36° до 47° на фоне наличия аномалии Киари I. В результате спонтанного разрешения Киари I наблюдался регресс величины сколиоза до 17° [45]. Уменьшение величины основной сколиотической дуги искривления у пациентов после выполнения декомпрессии задней черепной ямки также отметили в своей работе J. Eule с соавторами.

О положительных результатах, а именно уменьшении величины сколиотической деформации после выполнения декомпрессии задней черепной ямки, сообщили в своей работе D. Brockmeyer и S. Gollogly. В их исследовании приняли участие 22 пациента, у которых наблюдалась аномалия Киари I в сочетании с идиопатическим сколиозом различной степени тяжести. Всем пациентам была выполнена декомпрессия задней черепной ямки. На основании полученных данных было установлено, что у 13 пациентов из 21 (в ходе проводимого исследования один пациент был исключен из дальнейшего рассмотрения в результате несоответствия критериям оценки), что составило 62%, отмечалось уменьшение величины сколиотической деформации с последующей стабилизацией процесса. При сочетании идиопатического сколиоза с сирингомиелией многие авторы отмечают появление регресса сколиотической дуги после дренирования сирингомиелической кисты [30]. Так, R. Tom Linson с коллегами в результате выполненного исследования пришли к выводу, что устранение сирингомиелии приводит к уменьшению величины сколиотической деформации у пациентов или к ее стабилизации, что откладывает необходимость выполнения оперативного лечения при сколиозе.

Первоначально предполагалось, что когда будет известен весь геном человека, то многие заболевания будут излечены. Но позже стало ясно, что не только генотип человека отвечает за развитие патологии, а взаимодействие внешних факторов среды с внутренними факторами организма [46]. Это взаимодействие приводит к модификации транскрипции генов, и таким образом воздействует на биологические процессы. Это понимание привело к появлению эпигенетики, которая включает анализ метилирования ДНК, модификации гистонов и транскрипцию некодированных РНК [47], таких как miRNAs и длинных некодированных РНК (lncRNAs). ИС является результатом эпигенетики, что было подтверждено в исследованиях на монозиготных близнецах, где отмечалась разница деформации при изменении условий: питание, физическая активность [48]. Было проведено исследование, где обнаружили 139 lncRNAs (эпигенетические регуляторы транскрипции гена), которые имели разную экспрессию в периферической крови у пациентов с ИС и здоровых людей [49].

Заболеваемость сколиозом населения Российской Федерации растет, также имеется тенденция к росту числа больных с тяжелыми и прогрессирующими формами заболевания [50].

Эффективное лечение пациентов с идиопатическим сколиозом требует глубоких знаний законов его естественного развития. Нельзя не согласиться с Taylor at al., писавшими еще в 1981 г.: «Достойно сожаления, что в последние 20 лет не появилось методов лечения сколиоза, основанных на научном понимании этиологии и механизмов прогрессирования

деформации». Таким образом, на основании анализа литературных источников необходимо продолжать поиск факторов, приводящих к прогрессированию деформации позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом.

Список литературы

1. Михайловский М.В. Хирургия деформаций позвоночника / М.В. Михайловский, Н.Г. Фомичев. – 2-е изд., испр. и доп. – Новосибирск: Redactio, 2011. – 592 с.
2. Negrini S., De Mauroy J.C., Grivas T.B. et al. Actual evidence in the medical approach to adolescents with idiopathic scoliosis // *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2014. – Vol. 50. – P. 87–92.
3. Cheung K.M., Wang T., Qiu G.X., Luk K.D. Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis // *Int. Orthop*. - 2008. - Vol. 32, № 6. – P. 729–734.
4. Мовшович И.А. Сколиоз: хирургическая анатомия и патогенез. - М.: Медицина, 1964. – 254 с.
5. Perdriolle R., Vidal J. Thoracic idiopathic scoliosis curve evolution and prognosis // *Spine*. – 1985. – Vol. 10, № 9. – P. 785-791.
6. Weinstein S.L. Idiopathic scoliosis natural history // *Spine*. – 1986. – Vol. 11, № 8. – P. 780-783.
7. Picault C., de Mauroy J.C., Mouilleseaux B. et al. Natural history of idiopathic scoliosis in girls and boys // *Spine*. – 1986. – Vol. 11, № 8. – P. 777-778.
8. Bunnell W.P. The natural history of idiopathic scoliosis before skeletal maturity // *Spine*. – 1986. – Vol. 11. – P. 773-776.
9. Дудин М.Г. Идиопатический сколиоз: фронтальная дуга // Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника: методы лечения: тез. докл. международного симпозиума. - М., 2003. - С. 23–25.
10. Peng Y., Liang G., Pei Y. et al. Genomic polymorphisms of G-protein estrogen receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis // *International Orthopaedics*. - 2012. – Vol. 36. – P. 671–677.
11. Sha S., Zhu Z. et al. Brace treatment versus observation alone for scoliosis associated with Chiari I malformation following posterior fossa decompression: a cohort study of 54 patients // *European Spine Journal*. – 2014. - Vol. 23. - P. 1224–1255.
12. Suh K.T., Lee S.S., Kim S.J. et al. Pineal gland metabolism in patients with adolescent idiopathic scoliosis // *Journal of Bone & Joint Surgery*. – 2007. – Vol. 89. – P. 66–71.
13. Man G.C., Wang W.W., Yeung B.H. et al. Abnormal proliferation and differentiation of

osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis to melatonin // *Journal of Pineal Research*. – 2010. – Vol. 49. – P. 69–77.

14. Qiu X.S., Tang N.L., Yeung H.Y. et al. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2007. – Vol. 32. – P. 1748–1753.

15. Azeddine B., Letellier K., Wang D.S. et al. Molecular determinants of melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis // *Clin Orthop Relat Res*. – 2007. - Vol. 462. – P. 45–52.

16. Lam T.P., Hung V.W., Yeung H.Y. et al. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case–control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2011. – Vol. 36. – P. 1211–1217.

17. Sun X., Wu T., Liu Z. et al. Osteopenia predicts curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in girls treated with brace treatment // *Journal of Pediatric Orthopaedics*. – 2013. – Vol. 33. – P. 366–371.

18. Pivonka P., Zimak J., Smith D.W. et al. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study // *Bone*. – 2008. – Vol. 43. – P. 249-263.

19. Suh K.T., Lee S.S., Hwang S.H. et al. Elevated soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis // *European Spine Journal*. – 2007. – Vol. 16. – P. 1563–1569.

20. Krieger M.D., Falkinstein Y., Bowen I.E. et al. Scoliosis and Chiari malformation Type I in children. Clinical article // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. - 2011. - Vol. 7, № 1. – P. 25-29.

21. Brockmeyer D., Gollogly S., Smith J. Scoliosis associated with Chiari I malformation: the affect of suboccipital decompression on scoliosis curve progression: a preliminary study // *Spine*. – 2003. - Vol. 15. - P. 2505–2509.

22. Gibson J.N., McMaster M.J., Scrimgeour C.M. et al. Rates of muscle protein synthesis in paraspinal muscles: lateral disparity in children with idiopathic scoliosis // *Clin Sci (Lond)*. - 1988. - Vol. 75, № 1. – P. 79–83.

23. Wajchenberg M., Martins D.E., Luciano R.P. et al. Histochemical analysis of paraspinal rotator muscles from patients with adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – P. 598.

24. Александрова А.А., Балахонов А.В., Беляева И.В. и др. Системная патология соединительной ткани: руководство для врачей. - СПб., 2014. - С. 368.

25. Voermans N.C., Bönnemann C.G., Huijting P.A. et al. Clinical and molecular overlap between myopathies and inherited connective tissue diseases // *Neuromuscular Disorders*. – 2008. – Vol. 18. - P. 843-856.

26. Londono D., Kou I., Johnson T.A. et al. TSRHC IS Clinical Group, International Consortium for Scoliosis Genetics, Su P., Sham P., Cheung K.M., Luk K.D., Gordon D., Qiu Y., Cheng J., Tang N., Ikegawa S., Wise C.A. A meta-analysis identifies adolescent idiopathic scoliosis association with LBX1 locus in multiple ethnic groups // *Journal of Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 51. – P. 401–406.
27. Рыжков И.И., Борзилов Е.Е., Чурносов М.И. и др. Трансформирующий фактор роста бета 1 - новый ген восприимчивости к подростковому идиопатическому сколиозу // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013. - С. 699–704.
28. Ruegg U.T. Pharmacological prospects in the treatment of Duchenne muscular dystrophy // *Current Opinion in Neurology*. – 2013. – Vol. 26. – P. 577–584.
29. Gumucio J.P., Mendias C.L. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia // *Endocrine*. - 2013. – Vol. 43, № 1. - P. 12–21.
30. Yeom J., Lee C. et al. Scoliosis associated with syringomyelia: analysis of MRI and curve progression // *European Spine Journal*. – 2007. - Vol. 16. - P. 1629–1635.
31. Floman Y., Liebergall M.M., Robin G.C. et al. Abnormalities of aggregation, thromboxane A2 synthesis and 14c serotonin release in platelets of patients with idiopathic scoliosis // *Spine*. - 1983. - № 8. - P. 236-241.
32. Kindsfater K., Lowe T., Lawelling D. et al. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis // *Journal of Bone & Joint Surgery*. – 1994. – Vol. 76. – P. 1186–1192.
33. Gervais J., Perie D., Parent S. и др. MRI signal distribution within the intervertebral disc as a biomarker of adolescent idiopathic scoliosis and spondylolisthesis // *BMC Musculoskeletal Disorders*. - 2012. – Vol. 13, № 239. – P. 471-474.
34. Day G., Frawley K., Phillips G. et al. The vertebral body growth plate in scoliosis: a primary disturbance of growth? // *Scoliosis and spinal disorders*. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 48-61.
35. Русова Т.В., Рыкова В.И., Корел А.В. и др. Гликозаминогликаны пластинок роста позвонков у пациентов с идиопатическим сколиозом // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2005. - Т. 139, № 6. – С. 738–740.
36. Wang S., Qiu Y., Zhu Z. et al. Histomorphological study of the spinal growth plates from the convex side and the concave side in adolescent idiopathic scoliosis // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2007. – Vol. 2. – P. 19.
37. Van der Kraan P.M., Van den Berg W.B. Chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis: role in initiation and progression of cartilage degeneration? // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2012. – Vol. 20. – P. 223–232.

38. Wang S., Qiu Y., Ma Z. et al. Expression of Runx2 and type X collagen in vertebral growth plate of patients with adolescent idiopathic scoliosis // *Connective Tissue Research*. – 2010. – Vol. 51. – P. 188–196.
39. Wang W.W., Man G.C., Wong J.H. et al. Abnormal response of the proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes to melatonin in adolescent idiopathic scoliosis // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2014. – Vol. 15. – P. 17100–17114.
40. Jones S.W., Brockbank S.M., Clements K.M. et al. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) modulates key biological pathways associated with OA disease pathology // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2009. – Vol. 17. – P. 124–131.
41. Николова С., Дикова М., Диков Д. и др. Роль гена IL-6 в этиопатогенезе идиопатического сколиоза // *Analytical Cellular Pathology (Amst)* – 2015. – Vol. 92 В, № 8. - P. 1118-1122.
42. Liu H., Huang X., Liu X. et al. miR-21 promotes human nucleus pulposus cell proliferation through PTEN/AKT signaling // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15. - P. 4007–4018.
43. Виссарионов С.В., Соболев А.В., Ефремов А.М. Хирургическая коррекция деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе: история и современное состояние (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. – 2013. - № 1 (67). - С. 138-145.
44. Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н. Сколиоз и аномалии краниовертебрального перехода: взаимосвязь или сочетание? // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2014. - № 1. - С. 419-421.
45. Rigo M., Janssen B. et al. Conservative treatment of juvenile with Chiari I malformation, syringomyelia and scoliosis. Two case reports // *Scoliosis*. - 2013. - Vol. 8 (Suppl 1). – P. 52.
46. Heindel J.J., Balbus J., Birnbaum L. et al. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156. – P. 416–421.
47. Guttman M., Amit I., Garber M. et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large noncoding RNAs in mammals // *Nature*. - 2009. – Vol. 458. – P. 223–227.
48. McMaster M.E., Lee A.J., Burwell R.G. Physical activities of Patients with adolescent idiopathic scoliosis (AIS): preliminary longitudinal case–control study historical evaluation of possible risk factors // *Scoliosis*. – 2015. – Vol. 10, № 6. - P. 6-9.
49. Liu X.Y., Wang L., Yu B. et al. Expression signatures of long noncoding RNAs in adolescent idiopathic scoliosis // *Biomed Res Int*. – 2015. - P. 9.
50. Сампиев М.Т. Хирургическое лечение больных с прогрессирующими формами сколиотической болезни: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.22. - М., 2007. - 386 с.