

ПО СЛЕДАМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Зайдман А.М.¹, Строкова Е.Л.¹, Гусев А.Ф.^{1,2}, Пахомова Н.Ю.¹

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск, e-mail: AZaydman@niito.ru;

²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, e-mail: AGusev@niito.ru

Идиопатический сколиоз (ИС) известен со времен Гиппократ и Галена, но до сих пор его этиологический фактор остается не установленным. Многие теории, провозглашенные в прошлые годы, были отвергнуты. В настоящее время главенствующей теорией является генетическая. Если проследить путь исследований, то можно выявить значительное количество генетических работ разного уровня, посвященных поиску гена/генов – патологического фактора развития ИС. В представленном обзоре предпринят анализ самых репрезентативных генетических исследований, связанных с регуляцией роста, развития, метаболизма структурных компонентов соединительной ткани, связь с половым созреванием и сигнальными путями (мелатонин, серотонин). Рассмотрены также полногеномные и полноассоциативные исследования (GWAS). В каждом из анализированных исследований были получены локусы, которые в других популяциях идентифицированы не были. Из чего следует вывод, что ответ на главный вопрос, в чем причина развития идиопатического сколиоза, в этих исследованиях не выявлен. На основе собственных многолетних исследований авторы излагают свою трактовку природы идиопатического сколиоза.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, этиология, генетические исследования.

IN THE WAKE OF GENETIC RESEARCHES OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS

Zaydman A.M.¹, Strokhova E.L.¹, Gusev A.F.^{1,2}, Pakhomova N.Yu.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, e-mail: AZaydman@niito.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: AGusev@niito.ru

The idiopathic scoliosis is known since the time of Hippocrates and Galen, but still his etiological factor remains not established. Many theories proclaimed in last years were rejected. Now the predominating theory is genetic. If to trace a path of researches, then it is possible to reveal the significant amount of the genetic works of different level devoted to searching of genes/genes – a pathological factor of development of idiopathic scoliosis. In the submitted review the analysis of the most representative genetic researches, the bound to a regulation of body height, development, metabolism of structural components of connective tissue, connection with puberty and alarm paths (melatonin, serotonin) is undertaken. Also full-genomic and full-associative researches (GWAS) are considered. In each of analyzed researches locus which in other populations were not identified were received. What a conclusion follows from that the answer to the main issue in what the reason of development of idiopathic scoliosis, in these researches it is not revealed. On the basis of characteristic long-term researches authors state the interpretation of the nature of idiopathic scoliosis.

Keywords: idiopathic scoliosis, etiology, genetic researches.

Идиопатический сколиоз (ИС) – это тяжелая патология, характеризующаяся прогрессирующей формой деформации позвоночника и нарастающей сердечно-легочной недостаточностью. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные сколиозу, этиологический фактор этого заболевания до сих пор не определен. Наиболее распространенной является генетическая теория этиологии сколиоза. В течение последнего столетия исследования ученых направлены на поиск гена/генов, которые могли бы быть причиной развития ИС. Исследованию подвергнуто несколько категорий генов, отражающих

их гипотетическое функциональное участие в ИС: структура соединительной ткани, формирование кости и метаболизм костной ткани, сигнальный путь мелатонина, и половое созревание и рост.

Структура соединительной ткани

Ассоциацию ИС с генами, кодирующими структурные белки соединительной ткани, начали исследовать, начиная с 1992 года (Carr et al.) [1]. В 1996 году N.H. Miller проанализировала возможную роль генов фибриллина, эластина и коллагенов в развитии семейного ИС [2]. В последующие годы несколько работ (Зоркольева И.В. и соавт.; Marosy V.) были посвящены роли гена агрекана в развитии патологии позвоночника [3; 4]. Все эти исследования показали отсутствие ассоциации генов, кодирующих структурные белки соединительной ткани с ИС при анализе сцепления и/или тестировании неравновесия при наследовании. В дальнейшем несколько исследований было посвящено гену матрилин 1 (MATN1), кодирующему неколлагеновый белок, известный как белок матрикса хряща, участвующий в сборке внеклеточного матрикса и имеющий важное значение для опороспособности позвоночника [5]. Montanaro и др. при использовании данных о 50 итальянских тройней показали связь гена матрилина 1 с подростковым ИС [6]. Аналогичная ассоциация была продемонстрирована на китайской популяционной выборке (419 случаев/750 контролей) с использованием маркерных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) из базы данных HarMap [7; 8]. Однако ассоциацию не удалось обнаружить в большей по размеру японской когорте (789 случаев/1239 контролей) [9].

Другое мощное тестирование распространенных полиморфизмов в американской популяции не подтвердило связь со сколиозом у человека генов (LOX, LOX1, LOX2, LOX3, и LOX4), кодирующих ферменты лизил-оксидазы, участвующие в моделировании коллагена и эластина, несмотря на то что эксперименты на животных моделях предполагали ассоциацию с рассматриваемой патологией [10].

Ряд исследований посвящен изучению роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитии деформаций позвоночника [11; 12], поскольку ММП и их ингибиторы (TIMPs) регулируют деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса при нормальной эндохондральной оссификации. Авторами были получены неоднозначные данные: полиморфизм промотора гена TIMP2 был связан со степенью тяжести грудного искривления, но не связан с тяжестью поясничного искривления или с предрасположенностью к искривлению, в когорте китайских женщин (570 случаев/210 контролей) [13]. Выявлена связь гена MMP3 с искривлением в небольшой итальянской когорте (53 случая/206 контролей) [14], но в большей по размеру китайской когорте (487 случаев/494 контроля) корреляция не подтвердилась [15], так же как и на венгерской выборке (126 случаев/197

контролей) [16]. Ген дипептидил-пептидаза 9 (DPP9) кодирует протеазу, функционирующую в клеточной адгезии, миграции и апоптозе [17], также не был ассоциирован с ИС у китайских женщин [18].

Таким образом, ни одно из проведенных исследований не показывает положительной ассоциации ИС с генами, кодирующими белки соединительной ткани.

Формирование кости и костный метаболизм

Вторую группу исследованных генов-кандидатов, возможно ассоциированных с ИС, составляют гены, участвующие в формировании кости и костном метаболизме. Ген BMP4, способный стимулировать формирование кости и хряща, показал отсутствие связи с ИС в венгерской выборке [19]. Не было выявлено ассоциации с геном, кодирующим кальмодулин 1 (CALM1), который играет роль в регуляции костного обмена [20]. Гипотеза о роли CALM1 в патогенезе ИС только в небольшой китайской выборке ассоциировала с предрасположенностью к двойному искривлению.

Предпринято исследование остеопении в патогенезе ИС [21; 22]. Гены, ассоциированные с остеопорозом (IL6), не подтвердили подобной связи.

Ген рецептора витамина D (VDR) также был исследован в выборке корейских девушек (198 случаев/120 контролей) [23] и у 304 японских девушек с ИС [24]. Получены показатели, которые не выявили связи с остеопорозом в разных когортах и в разных структурных компонентах позвоночника [25].

Поскольку исследования, выявившие ассоциацию ИС с генами, регулирующими целостность и формирование кости, и отрицательные исследования были выполнены на малых когортах, полученные данные должны быть проверены на больших группах.

Сигнальный путь мелатонина

В последние годы многочисленные исследования были посвящены роли мелатонина как этиологического фактора сколиоза [26; 27]. Гены, связанные с мелатонином, были выявлены у кур и крыс: у них в результате отсутствия мелатонина развивалось искривление позвоночника, которое восполнялось с помощью введения мелатонина. Однако эти данные не были подтверждены в исследованиях на человеке. Исследования генов, кодирующих рецепторы мелатонина 1A (MTNR1A; Mel-1A-R) и 1B (MTNR1B; MT2; Mel-1B-R), показали, что генетические варианты MTNR1A не ассоциировались с ИС в 47 американских семьях с аутосомно-доминантным наследованием [28], на большой когорте китайских девушек (226 случаев) [29] и в американской когорте (589 случаев) [30]. Ассоциации между ИС и тремя полиморфизмами в кодирующей области гена MTNR1B также не были обнаружены у китайских девушек (473 случая/311 контроль) [31]. Ген триптофангидроксилазы 1 (TRH1) также был подвергнут анализу на ассоциацию с предрасположенностью к искривлению

позвоночника. В итоге ни один из генов, связанных с путем мелатонина, не был ассоциирован с ИС.

Ассоциации с половым созреванием и ростом. Известно, что ИС реализуется в периоды роста. В связи с этим исследованы гены, участвующие в функционировании соматотропной и андрогенной осей, как потенциальные кандидаты для ИС.

Ген CYP17 (кодирует цитохром P450 17 β -гидроксилазу), играющий решающую роль в синтезе андрогенов, никакой ассоциации с ИС не выявил [32].

Противоречивые результаты были получены при исследовании других рецепторов эстрогена в кости. Так, в китайской когорте полиморфизм гена ESR2 ассоциировал с предрасположенностью к деформации позвоночника, но в большой японской когорте ассоциация не была подтверждена [33]. Также не было выявлено связи рецептора эстрогена, сопряженного с G-белком GPER30, в выборке китайских пациентов. Известно [34], что IGF-1 усиливает линейный рост, увеличивает размеры костей в периоды полового созревания. Этот факт послужил причиной исследования гормона IGF-1 как фактора прогрессирования ИС. Но связь гена IGF-1 с развитием и/или прогрессированием ИС не была подтверждена [35]. Ассоциации ИС с геном роста GHR также не было обнаружено.

Геномные исследования

Аналізу подвергнуто 14 полногеномных семейных исследований сцепления по ИС и два полногеномных исследования ассоциаций (GWAS), все они опубликованы после 2000 года. Все определяли фенотип как боковое искривление позвоночника с минимальным углом Кобба 10 градусов.

Использовались два метода анализа сцепления: параметрический и непараметрический. Параметрический метод оценки логарифма соотношения шансов (LOD) является модель-зависимым методом. В модель вводятся тип наследования, показатель скрещивания, частота патологического гена, пенетрантность признака, степень фенкопии и аллельные частоты. Расчет может быть одноточечным или многоточечным. При одноточечном анализе сцепление между признаком и данным маркером/локусом определяется показателем $LOD \geq 3$ для аутосомом (отношение шансов 1000:1), или ≥ 2 для X-хромосомы (отношение шансов 100:1). С другой стороны, показатель $LOD \leq -2$ является доказательством исключения локуса (отношение шансов меньше, чем 1:100, что локус сцеплен). Для многоточечного анализа показатель $LOD \geq 3,3$ (значение p около 10^{-5}) считается значимым сцеплением [36]. Второй метод анализа сцепления, непараметрический или модель-независимый, основан на гипотезе, что родственники, имеющие один и тот же признак, должны иметь наследуемые аллели. Кроме частот аллелей, здесь не нужны другие критерии, необходимые для параметрического анализа. Показатель

LOD 2 (значение $p=7 \times 10^{-4}$) предполагает сцепление, показатель LOD 3,3 (значение $p=2 \times 10^{-5}$) рассматривается как значительное сцепление, а показатель LOD 5,4 (значение $p=3 \times 10^{-7}$) считается весьма значительным сцеплением. Важно отметить, что значимые наблюдения должны быть воспроизводимыми в независимой когорте, при $p < 0,01$, по данным Lander and Kruglyak [36].

Параметрический анализ сцепления

В исследованиях сцепления, число мейозов более уместно, чем число семей, так как в разных семьях могут сегрегировать различные гены предрасположенности. В настоящем обзоре в семи исследованиях, использовавших информативные семьи, определены девять локусов, сцепленных с ИС [12; 37]. В этих исследованиях, в каждом по одной мультиплексной информативной семье, выявлено аутосомно-доминантное наследование, имеющее значимость, в соответствии с пороговым значением LOD, необходимым для признания сцепления [12; 37-39]. В 29 семьях показано X-сцепленное доминантное наследование (выявлено 202 человека, общий показатель LOD = 1,69, при этом вклад одной семьи составил LOD = 2,23) [40]. Что касается локуса 18q12.1-12.2, важно отметить, что показатель LOD был ниже 3, когда люди с *Pectus excavatum* были исключены из анализа (LOD_{max} ПИС = 2,77) [38]. Надо полагать, что в этой семье оба фенотипа были сцеплены с тем же локусом, но потеря мощности, скорее всего, наблюдалась из-за уменьшения размера выборки.

В последующих анализированных данных, включающих меньшие по размеру семьи [12; 41], которые имели менее 6 членов с ИС, за исключением семьи SC36, которая имела 10 пораженных членов из 25 [12], ни одна из родословных не достигла статистической значимости. Согласно опубликованным данным, семья SC36 была наиболее генетически информативной, так как она имела показатель LOD 2,64 для хромосомы 17q25.3 [12].

Непараметрический анализ сцепления

Аналізу подвергнуто 6 полногеномных исследований, которые были проведены в подгруппах большой североамериканской когорты из 202 семей (1198 человек, в том числе 703 человека с ИС). Пять из этих исследований были модельно-независимыми [42-45], а одно было параметрическим исследованием, описанным в предыдущем разделе [40]. Были проанализированы различные признаки (кифосколиоз, сколиоз, тяжелый сколиоз с учетом пола, тип искривления), что свидетельствует о трудности в определении фенотипа ИС.

Обнаружено, что участки на хромосомах 6p, 6q, 9q, 16p, и 17p сцеплены с предрасположенностью к искривлению в 101 семье с аутосомно-доминантным типом наследования. Три другие локуса (5p13, 13q32 и 13q13.3) были сцеплены с кифосколиозом (определяется сагиттальным искривлением > 40 градусов) в

подгруппе, состоящей из семи семей [43]. Один локус (19p13) был сцеплен с прогрессирующим искривлением в семьях, где пробанды имели угол Кобба ≥ 30 градусов [42]. Два локуса были сцеплены со сколиозом с тремя дугами (6q15-q21 и 10q23-q25.3) [44], а хромосомный участок (17q) – с тяжелой формой сколиоза у больных мужского пола [45]. Однако не все эти участки были признаны значимыми по стандартам Lander and Kruglyak [36].

Используя разные когорты, Chan et al. идентифицировали локус 19p13.3 как сцепленный с ИС в китайских семьях, а Gao et al. [46] предположили сцепление между геном кальций-зависимого адгезивного трансмембранного белка кадгерина-7 2-го типа (*CDH7*) (8q12) и ИС у американцев европейского происхождения.

Таким образом, в цитированных исследованиях [42; 43; 46] был выявлен разброс данных локусов, из которых только три имели статистическую значимость: 6q15-q21, 10q23-q25.3 и 19p13.3.

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS)

Значительный интерес представляют опубликованные два GWAS по ИС [47; 48], которые включали исследуемую когорту из 419 семей (всего 1122 человека) и три репликативные когорты, в которых было генотипировано 327 000 точечных нуклеотидных полиморфизмов [47]. В то время как статистические пороги не были точно оговорены, тестирование неравновесия при наследовании в исследуемой когорте с последующим сравнением случай-контроль в репликативных когортах выявило точечные нуклеотидные полиморфизмы, расположенные на хромосоме 3 в области гена молекулы клеточной адгезии L1 (*CHL1*)/LOC642891 [rs10510181OR = 1,37, CI = (1,20-1,58), $p=8,22,10^{-7}$]. Кроме того, авторы сообщили о репликативной ассоциации гена молекулы клеточной адгезии, ответственной за синдром Дауна (*DSCAM*) [объединенные результаты rs2222973 OR=0,59, CI=(0,48-0,74), $p=1,46,10^{-6}$]. Ранее было показано, что частичные нокдауны *Dscam* вызывают искривление хвостов у эмбрионов зебрафиш [49]. Эти два гена участвуют в аксональном поиске пути, что свидетельствует о потенциальной невропатологии, лежащей в основе ИС. Незначительные ассоциации были найдены в кластерах в локусе 9q31-q34, но авторы не смогли реплицировать предыдущие наблюдения, касающиеся сцепления/ассоциации *CDH7*. Второе исследование состояло из исследуемой когорты, включающей 1050 случаев и 1474 контроля в Японии, и репликативной когорты из 326 больных подростками и 9823 контролей, в которых вновь были генотипированы 327 000 точечных нуклеотидных полиморфизмов [48]. Три точечных нуклеотидных полиморфизма (rs11190870, rs625039, и rs11598564) достигли полногеномной значимости (значение $p=1 \times 10^{-7}$) и были расположены рядом с локусом гена гомеобокса божьей коровки 1 (*LBX1*) (10q24.32). Даже при гипотезе об

аномальной соматосенсорной этиологии ИС, при которой *LBX1* мог бы быть задействован, все же роль этого гена должна исследоваться и далее. Поскольку ни один из предыдущих GWAS не дал результатов, можно предполагать существование этнической и/или генетической гетерогенности.

Таким образом, анализ полногеномных ассоциативных исследований показал, что ни один из них не дал повторяемости результатов, что является основанием предполагать этническую или генетическую гетерогенность ИС.

Заключение

Анализ большого количества репрезентативных генетических исследований показал: генетическая основа ИС остается неясной. Мы позволим себе с позиции 50-летнего опыта исследований сформулировать свои представления об этиологии ИС. Этиологическим фактором ИС является эктопическая локализация пластинки роста тел позвонков больных сколиозом клеток производных нервного гребня, генетически не детерминированных к хондрогенной дифференцировке и процессу роста [50]. В связи с этим попытки исследования генов в крови больных ИС бесперспективны.

Список литературы

1. Carr A.J., Ogilvie D.J., Wordsworth B.P. et al. (1992) Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 274: 305–310.
2. Miller N.H. (2007) Genetics of familial idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 462: 6–10.
3. Zorkol'tseva I.V., Liubinskii O.A., Sharipov R.N. et al. (2002) Analysis of polymorphism of the number of tandem repeats in the aggrecan gene exon G3 in the families with idiopathic scoliosis. *Russ J Genet* 38(2): 196–200.
4. Marosy B., Justice C.M., Nzegwu N. et al. (2006) Lack of association between the aggrecan gene and familial idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(13): 1420–1425.
5. Chen Q., Zhang Y., Johnson D.M., Goetinck P.F. (1999) Assembly of a novel cartilage matrix protein filamentous network: molecular basis of differential requirement of von Willebrand factor A domains. *Mol Biol Cell* 10: 2149–2162.
6. Montanaro L., Parisini P., Greggi T. et al. (2006) Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (*MATN1*) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 1:21.
7. The International HapMap Consortium (2003) The International HapMap Project *Nature* 426: 789–796.
8. Chen Z., Tang N.L., Cao X. et al. (2009) Promoter polymorphism of matrilin-1 gene

predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet* 17(4): 525–532.

9. Takahashi Y., Matsumoto M., Karasugi T. et al. (2011) Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in *MATN1*, *MTNR1B*, *TPH1*, and *IGF1* in a Japanese population. *J Orthop Res* 29(7): 1055–1058.

10. McGregor T.L., Gurnett C.A., Dobbs M.B. et al. (2011) Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet* 12: 92.

11. Varghese S. (2006) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in bone: an overview of regulation and functions. *Front Biosci* 11: 2949–2966.

12. Ocaña L., Zhao C., Reed J.A. et al. (2008) Assignment of two loci for autosomal dominant adolescent idiopathic scoliosis to chromosomes 9q31.2-q34.2 and 17q25.3-qtel. *J Med Genet* 45: 87–92.

13. Jiang J., Qian B., Mao S. et al. (2011) A Promoter Polymorphism of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (*TIMP-2*) Gene Is Associated With Severity of Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* Jan 11: doi:10.1097/BRS.0b013e31820e71e3

14. Aulisa L., Papaleo P., Pola E. et al. (2007) Association between *IL-6* and *MMP-3* gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 32(24): 2700–2702.

15. Liu Z., Tang N.L., Cao X.B. et al. (2010) Lack of association between the promoter polymorphisms of *MMP-3* and *IL-6* genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine (Phila Pa 1976)* 35(18): 1701–1705.

16. Morocz M., Czibula A., Grozer Z.B. et al. (2011) Association study of *BMP4*, *IL6*, *Leptin*, *MMP3*, and *MTNR1B* gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 36(2): E123–E130.

17. Yu D.M., Wang X.M., McCaughan G.W., Gorrell M.D. (2006) Extraenzymatic functions of the dipeptidyl peptidase IV-related proteins *DP8* and *DP9* in cell adhesion, migration and apoptosis. *FEBS J* 273(11): 2447–2460.

18. Qiu X.S., Tang N.L., Yeung H.Y. et al. (2008) Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the *DPP9* gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J* 84(995): 498–501.

19. Canalis E., Economides A.N., Gazzerro E. (2003) Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 24: 218–235.

20. Williams J.P., Micoli K., McDonald J.M., Ann N.Y. (2010) Calmodulin-an often-ignored signal in osteoclasts. *Acad Sci* 1192: 358–364.

21. Burner W.L. 3rd, Badger V.M., Sherman F.C. (1982) Osteoporosis and acquired back deformities. *J Pediatr Orthop* 2: 383–385.
22. Thomas K.A., Cook S.D., Skalley T.C. et al. (1992) Lumbar spine and femoral neck bone mineral density in idiopathic scoliosis: a follow-up study. *J Pediatr Orthop* 12: 235–240.
23. Suh K.T., Eun I.S., Lee J.S. (2010) Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 19(9): 1545–1550.
24. Inoue M., Minami S., Nakata Y. et al. (2002) Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform* 91: 90–96.
25. Eun I.S., Park W.W., Suh K.T. et al. (2009) Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 18(12): 1936–1940.
26. Machida M., Dubousset J., Imamura Y. et al. (1995) Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br* 77: 134–138.
27. Machida M., Dubousset J., Imamura Y. et al. (1994) Pathogenesis of idiopathic scoliosis: sEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patients with idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 14: 329–335.
28. Morcuende J.A., Minhas R., Dolan L. et al. (2003) Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 28(17): 2025–2028.
29. Qiu X.S., Tang N.L., Yeung H.Y. et al. (2008) Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 33(20): 2204–2207.
30. Nelson L.M., Ward K., Ogilvie J.W. (2011) Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 36(1): 37–40.
31. Qiu X.S., Tang N.L., Yeung H.Y. et al. (2006) The role of melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) in adolescent idiopathic scoliosis—a genetic association study. *Stud Health Technol Inform* 123: 3–8.
32. Inoue M., Minami S., Nakata Y. et al. (2002) Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform* 91: 90–96.
33. Takahashi Y., Matsumoto M., Karasugi T. et al. (2010) Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res* 29(6): 834–837.
34. Rubin K. (2000) Pubertal development and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 7: 65–70.

35. Yang Y., Wu Z., Zhao T. et al. (2009) Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics* 32(6): 411.
36. Lander E., Kruglyak L. (1995) Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11(3):.241–247.
37. Salehi L.B., Mangino M., De Serio S. et al. (2002) Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11. *Hum Genet* 111(4–5): 401–404.
38. Gurnett C.A., Alaei F., Bowcock A. et al. (2009) Genetic linkage localizes an adolescent idiopathic scoliosis and pectus excavatum gene to chromosome 18 q. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(2): E94–E100.
39. Edery P., Margaritte-Jeannin P., Biot B. et al. (2011) New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis. *Eur J Hum Genet* 19(8): 865–869.
40. Justice C.M., Miller N.H., Marosy B. et al. (2003) Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus. *Spine (Phila Pa 1976)* 28(6): 589–594.
41. Raggio C.L., Giampietro P.F., Dobrin S. et al. (2009) A novel locus for adolescent idiopathic scoliosis on chromosome 12p. *J Orthop Res* 27(10): 1366–1372.
42. Alden K.J., Marosy B., Nzegwu N. et al. (2006) Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(16): 1815–1819.
43. Miller N.H., Marosy B., Justice C.M. et al. (2006) Linkage analysis of genetic loci for kyphoscoliosis on chromosomes 5p13, 13q13.3, and 13q32. *Am J Med Genet A* 140(10): 1059–1068.
44. Marosy B., Justice C.M., Vu C. et al. (2010) Identification of susceptibility loci for scoliosis in FIS families with triple curves. *Am J Hum Genet A* 152A(4): 846–855.
45. Clough M., Justice C.M., Marosy B., Miller N.H. (2010) Males with familial idiopathic scoliosis: a distinct phenotypic subgroup. *Spine (Phila Pa 1976)* 35(2): 162–168.
46. Gao X., Gordon D., Zhang D. et al. (2011) CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis. *Am J Hum Genet* 80(5): 957–965.
47. Sharma S., Gao X., Londono D. et al. (2011) Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 20(7): 1456–1466.
48. Takahashi Y., Kou I., Takahashi A. et al. (2011) A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet.* doi:10.1038/ng.974
49. Yimlamai D., Konnikova L., Moss L.G., Jay D.G. (2005) The zebrafish down syndrome cell adhesion molecule is involved in cell movement during embryogenesis. *Dev Biol* 279(1): 44–57.

50. Зайдман А.М. Эктопическая локализация клеток нервного гребня – этиологический фактор сколиотической болезни / Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Киселева Е.В. и др. // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12. № 4. С. 88-97.