Получена: 30 октября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликована online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.024

УДК 577:617

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Сейдали С. Абдалиев<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0001-7439-141X,

Данияр Ж. Естай<sup>1\*</sup>, https://orcid.org/0000-0003-3583-6871,

Елена В. Жолдыбаева<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-9677-00,

Серик Ж. Сериков<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0003-0982-9299,

Сабина Р. Оспанова<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132,

Арман Н. Батпен<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132,

**Ерлан М. Раманкулов**<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0001-6786-3028

#### Резюме

Введение. Идиопатический сколиоз (ИС), наиболее распространенная деформация позвоночника, которая поражает в целом здоровых детей и подростков в период роста. Этиология до сих пор неизвестна, хотя считается, что генетические факторы играют важную роль. Данный обзор подкрепляет представление об ИС как о сложном заболевании с полигенным происхождением. Предположительно ИС может быть обусловлен целым спектром генетических вариантов риска – от очень редких или даже единичных до очень распространенных.

Цель: изучение данных литературы по молекулярно-генетическим исследованиям идиопатического сколиоза.

Стратегия поиска. Информацию по данным литературы искали в системе Pubmed, используя ключевые слова "gene and scoliosis", рассматривали статьи за период 2011-2022 гг. Поиск показал порядка 664 научных работ. Для анализа были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках. Следующим шагом отфильтровали и оставили работы, целью которых являлись генетические исследования ("genetic study"). Таким образом, 354 публикации соответствовали нашим критериям. В последующем сузили поиск, оставив публикации, касающиеся непосредственно идиопатического сколиоза. При применении данных критериев список публикаций сократился до 61, анализ которых представлен в данном литературном обзоре. Необходимо отметить, что в списке литературы присутствуют источники ранее 2011 года. Ссылки на данные источники отражают различные теории по патогенезу данного заболевания, выдвинутые еще в прошлом веке, исключение которых не даст полной картины для анализа сегодняшней ситуации.

Результаты. Анализ литературы позволил суммировать на основе результатов генетических исследований, что ИС является сложным заболеванием с полигенным происхождением. В данной статье выделены наиболее перспективные гены-кандидаты. Основной проблемой при ИС является отсутствие надежных средств прогнозирования риска прогрессирования, что приводит к частому прохождению обследований, рентгенографии и потенциально излишнему использованию ортопедических приспособлений. Дальнейшее понимание патогенеза и генетики ИС может помочь в выявлении лиц, входящих в группу риска, что приведет к более ранней диагностике и, возможно, к лучшим профилактическим и терапевтическим мерам.

Ключевые слова: uduonamuческий сколиоз, namoreнeз, reнemuka, reны, SNP, мутация, секвенирование.

#### Abstract

## GENETIC FACTORS INFLUENCING DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS. REVIEW

Seidali S. Abdaliyev<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0001-7439-141X,

Daniyar Zh. Yestay<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0003-3583-6871

Elena V. Zholdybayeva<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-9677-00,

Serik Zh. Serikov<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0003-0982-9299,

Sabina R. Ospanova<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132

Arman N. Batpen<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132,

Yerlan M. Ramankulov<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0001-6786-30282

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д., г. Астана, Республика Казахстан; <sup>2</sup> Национальный центр биотехнологии МЗ РК, г. Астана, Республика Казахстан.

**Introduction.** The most often observed spinal deformity that occurs during growing in otherwise healthy infants and adolescents is idiopathic scoliosis (IS). Although hereditary factors are considered to have a significant impact, the exact cause is yet unknown. This study supports the idea that IS is a complicated illness with a polygenic basis. It is likely that a range of genetic risk variations, from the extremely uncommon or perhaps isolated to the extremely prevalent, can contribute to IS

**Aim.** Reviewing the literature on the investigation of potential genes and clinically relevant variants that affect IS risk was the main goal.

**Search strategy.** Information based on literature data was searched in the Pubmed system using the keywords "gene and scoliosis", articles for the period 2011-2022 were considered. The search showed about 664 scientific papers. The studies included only full-text publications in English, which are devoted to the above issue, publications in other languages were excluded. The next step was to filter out and leave the work, the purpose of which was genetic research ("genetic study"). Thus, 354 publications met our criteria. Subsequently, the search was narrowed down, leaving publications related directly to idiopathic scoliosis. When applying these criteria, the list of publications was reduced to 61, the analysis of which is presented in this literature review. It should be noted that the list of references contains sources earlier than 2011. References to these sources reflect various theories on the pathogenesis of this disease, put forward in the last century, the exclusion of which will not give a complete picture for the analysis of the current situation.

**Results**. Based on the results of genetic studies, the literature review allowed us to summarize that IS is a complex disease with a polygenic origin. In this article, the most prospective candidate genes are highlighted. Lack of accurate methods for evaluating risk of advancement is a serious issue in IS, which results in numerous exams, radiographs, and perhaps inappropriate usage of orthopedic devices. An earlier diagnosis and perhaps improved preventative and therapeutic approaches could result from a deeper knowledge of the pathophysiology and genetics of IS.

Keywords: idiopathic scoliosis, pathogenesis, genetics, genes, SNP, mutation, genotyping, sequencing.

#### Түйіндеме

# ИДИОПАТИЯЛЫҚ СКОЛИОЗДЫҢ ДАМУЫН ШАРТТАҒАН ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАР. ӘДЕБИ ШОЛУ

Сейдалы С. Әбдалиев¹, https://orcid.org/0000-0001-7439-141X,

Данияр Ж. Естай<sup>1\*</sup>, https://orcid.org/0000-0003-3583-6871,

Елена В. Жолдыбаева<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-9677-00,

Серік Ж. Серіиков<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0003-0982-9299,

Сабина Р. Оспанова<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132,

Арман Н. Бәтпен<sup>1</sup>, https://orcid.org/0000-0002-6661-8132,

Ерлан М. Раманқұлов<sup>2</sup>, https://orcid.org/0000-0001-6786-3028

**Кіріспе.** Идиопатиялық сколиоз (ИС), өсу кезеңінде сау балалар мен жасөспірімдерге әсер ететін ең көп таралған омыртқаның деформациясы. Этиологиясы әлі белгісіз, дегенмен генетикалық факторлар маңызды рөл атқарады деп саналады. Бұл шолу ИС полигендік шығу тегі бар күрделі ауру ретіндегі идеяны нығайтады. Болжам бойынша, ИС генетикалық қауіп нұсқаларының тұтас спектрінен туындауы мүмкін - өте сирек немесе бірегей жағдайлардан өте кең таралғанға дейін.

**Мақсаты** – ИС қаупін тудыратын ген-кандидаттар мен клиникалық маңызды полиморфизмдерді зерттеу бойынша әдебиет деректеріне шолу жасау.

Негізгі әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері пайдаланылды: Pubmed, «ген және сколиоз» түйінді сөздермен.

Іздеу стратегиясы. Риbmed жүйесінде әдебиет деректеріне негізделген ақпарат "gene және scoliosis" түйінді сөздері арқылы іздестірілді, 2011-2022 жылдар аралығындағы мақалалар қарастырылды. Іздестіру нәтижесінде 664 ғылыми жұмыс анықталды. Зерттеулерге жоғарыда аталған мәселеге арналған ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдар ғана кірді, басқа тілдердегі басылымдар алынып тасталды. Келесі қадам ретінде, генетикалық зерттеулер ("genetic study") талабы бойынша сүзгіден өткіздік. Осылайша, 354 жарияланым біздің талаптарға сай келді. Кейіннен идиопатиялық сколиозға тікелей қатысты басылымдарды қалдырып, іздеу азайды. Осы критерийлерді қолдану кезінде жарияланымдар тізімі 61-ге дейін қысқарды, олардың талдауы осы әдебиеттік шолуда берілген. Сонымен қатар әдебиеттер тізімінде 2011 жылдан бұрынғы дереккөздер бар екенін атап өткен

National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D. Astana, Republic of Kazakhstan;
National Biotechnology Center of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan,

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> National Biotechnology Center of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Академик Батпенов Н.Ж атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы. Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Ұлттық биотехнология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

жөн. Бұл дереккөздерге сілтемелер өткен ғасырда алға қойылған осы аурудың патогенезі туралы әртүрлі теорияларды көрсетеді, оларды алып тастау қазіргі жағдайды толық суреттейалмайды.

**Нәтижесі**. Генетикалық зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, әдебиеттерге шолу ИС полигендік шығу тегі бар күрделі ауру екенін қорытындылауға мүмкіндік берді. Бұл мақалада ең перспективті ген-кандидаттар көрсетілген. ИС-дағы негізгі мәселе - прогрессияның даму қаупін болжаудың сенімді құралдарының болмауында, өз кезегінде бұл жағдай жиі тексеруге, рентген жасауға және ортопедиялық құралдарды шамадан тыс қолдануға әкеледі. ИС патогенезі мен генетикасын одан әрі түсіну, қауіп тобындағы адамдарды анықтауға көмектесуі мүмкін, бұл ерте диагноз қоюға және мүмкін оңтайландырылған профилактикалық және емдік шараларға әкеледі.

Түйінді сөздер: идиопатиялық сколиоз, патогенез, генетика, гендер, SNP, мутация, секвенирлеу.

#### Библиографическая ссылка:

Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Батпен А.Н., Раманкулов Е.М. Генетические факторы, обуславливающие развитие идиопатического сколиоза. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(T.25). С. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

Abdaliyev S.S., Yestay D.Zh., Zholdybayeva E.V., Serikov S.Zh., Ospanova S.R., Batpen A.N., Ramankulov Ye.M. Genetic factors influencing development of idiopathic scoliosis. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

Әбдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Серіков С.Ж., Оспанова С.Р., Бәтпен А.Н., Раманқұлов Е.М. Идиопатиялық сколиоздың дамуын шарттаған генетикалық факторлар. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

#### Актуальность

Сколиоз - это трехмерная деформация, при которой характерно отклонение от оси позвоночника в трех плоскостях. Основным диагностическим критерием является коронарное искривление более 10° на передне-задней проекции рентгеновского снимка (Угол Кобба) (рис. 1).

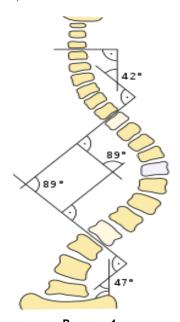


Рисунок 1. ка измерение успа Ко

Методика измерение угла Кобба при сколиозе (Method for measuring the Cobb angle in scoliosis) [заимствовано из https://en.wikipedia.org/wiki/Scoliosis]

Идиопатический сколиоз (ОМІМ: 181800) - это диагноз исключения: состояние диагностируется только история болезни, клинические и тогда, когда рентгенологические данные не дают четких доказательств какой-либо конкретной этиологии. Основными неидиопатического типами скопиоза являются врожденный сколиоз, вызванный пороком развития или неправильной сегментацией позвонков, и нервно-мышечный сколиоз, вызванный мышечным дисбалансом.

Идиопатический сколиоз, в зависимости от того в каком возрасте впервые был выявлен, разделяют на инфантильный, ювенильный или подростковый. Дополнительная категория - сколиоз взрослых, который может быть либо продолжением подросткового идиопатического сколиоза, либо развиваться de novo, вследствие дегенеративных изменений или других причин. В связи с этим у пожилых пациентов первичный дегенеративный сколиоз (de novo) часто трудно отличить от ранее существовавшего идиопатического сколиоза С наложенными дегенеративными изменениями [61].

Идиопатический сколиоз является наиболее распространенной формой сколиоза в детской возрастной группе, поэтому называют подростковый идиопатический сколиоз (Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS). Идиопатический сколиоз очень редко встречается младенчестве и раннем детстве, но его распространенность среди школьников до 15 лет составляет около 1% до 2%. Предполагается, что дегенеративные изменения являются причиной дальнейшего роста распространенности более чем у 8% взрослых в возрасте 25 лет и старше, и до 68% у лиц в возрасте от 60 до 90 лет [52, 61]. Распределение идиопатического сколиоза по полу точно установлено. Младенческий сколиоз в равной степени поражает детей мужского и женского пола, но с возрастом чаще страдают девочки, так что соотношение полов, начиная с 10-летнего возраста, составляет 6:1. Аналогичное развитие наблюдается и в отношении выраженности искривления: мальчики несколько чаще, чем девочки, страдают легкой формой сколиоза. В Казахстане по последним опубликованным данным количество диагностированного сколиоза тенденцию к снижению. Согласно статистическим данным выявляемость сколиоза у детей в возрасте 0-14

лет за 2015 год составило 2,0 случаев на 1000 осмотренных детей, также число детей с нарушением осанки на 1000 осмотренных детей в возрасте 0-14 лет составило 2,8 случаев [1].

**Цель** анализ данных литературы по молекулярногенетическим исследованиям относительно идиопатического сколиоза.

Стратегия поиска. Информацию по данным литературы искали в системе Pubmed, используя ключевые слова "gene and scoliosis", рассматривали статьи за период 2011-2022 гг. Поиск показал порядка 664 научных работ. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках. Следующим шагом мы отфильтровали и оставили работы, целью которых являлись генетические исследования ("genetic 354 study"). Таким образом, публикации соответствовали нашим критериям. В последующем сузили поиск, оставив публикации, касающиеся непосредственно идиопатического сколиоза. При применении данных критериев список публикаций сократился до 61, анализ которых представлен в данном литературном обзоре. Необходимо отметить, что в списке литературы присутствуют источники ранее 2011 года. Ссылки на данные источники отражают различные теории по патогенезу данного заболевания, выдвинутые еще в прошлом веке.

#### Результаты поиска Патогенез заболевания

Патогенез идиопатического сколиоза до конца не изучен, но заболевание является многофакторным. В качестве основных причин выдвигаются генетические факторы, гормональные факторы, аномалии костной и соединительной ткани и дисфункции нервной системы. Все перечисленные факторы взаимосвязаны и оказывают взаимное влияние друг на друга [71].

В настоящее время в литературе опубликовано достаточно большое количество разных этиологических теорий данного заболевания, нужно отметить, что отсутствует единая согласованная теория. В первую очередь это связано с тем, что исследования были сосредоточены на одном потенциальном факторе риска, и при этом изучение потенциально причинноследственной цепи не проводилось. Например, в 50-60 годах прошлого века была выдвинута гипотеза, что возможной причиной ИС может являться дефицит мелатонина [61], однако дальнейшие научные исследования показали, что ИС обуславливает дисфункции мелатонин-сигнального пути, а также нарушение функций кальмодулина. Кальмодулин, кальций-связывающий рецепторный белок, взаимодействует с мелатонином и контролирует сократительные функции тромбоцитов и мышц [41, 3]. По данным МРТ, у пациентов с ИС, спинной мозг короче по отношению к позвоночному столбу [13], наблюдается повышенная распространенность эктопии миндалин мозжечка [2], а развитие тел позвонков по отношению к дорсальным компонентам не скоординировано [22] по сравнению с контролем. Это привело к появлению теорий, постулирующих относительный передний рост позвоночника или несогласованный нейро-осевой рост

в качестве причины ИС [12]. Скелетная незрелость связана с вероятностью прогрессирования кривой при ИС. Кроме того, было продемонстрировано, что девушки с ПИС (прогрессирующий идиопатический сколиоз) выше ростом [43, 55, 11] и быстрее развиваются в период полового созревания, чем здоровые контрольные группы [67, 64, 8]. Рост, пол и минеральная плотность костной ткани были изучены в связи с этиологией ИС. У девочек-подростков с ИС наблюдалась более высокая скорость оборота костной ткани и более низкая минеральная плотность костной ткани, чем у контрольных групп [11]. V.W.Hung и др. [25] обнаружили, что прогрессирование кривой связано со снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедра в той же группе.

# Молекулярно-генетические исследования при идиопатическом сколиозе

Секвенирование нового поколения

Давно известно, что наследственные факторы играют определенную роль в этиологии ИС, однако механизмы о ведущие к сколиозу стаются не ясными.

В последние 20 лет активно развиваются геномные технологии. Появление на рынке различных технологий секвенирования нового поколения (NGS) в свою существенно уменьшили стоимость секвенирования полного генома и полного экзома. Благодаря этому изучаются большие по размеру выборки с целью изучения генетических предикторов ассоциированных с разными заболеваниями. В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций по результатам секевнирования экзомов пациентов с ИС. Y.Wang с коллегами, используя платформу для секвенирования BGISEQ-500 провели полноэкзомное секвенирование для 195 пациентов с ИС из Южного Китая. Биоинформатический анализ выявил 237 новых редких вариантов, связанных с ПИС, расположенных в 232 новых локусах. Последующие эксперименты на рыбках Данио, а именно нокаут двух генов Dnaaf1 и Zmynd10, показали, что у взрослых рыбок развивался сколиоз. Таким образом, нарушение в генах, кодирующие моторный белок динеин и белок, содержащий домен цинкового MYND-типа может коррелировать восприимчивостью к ИС [65].

В работах *N.L. Tang и др.*[58] и *A. Grauers* [18], также других авторах показано, что распространенность сколиоза среди родственников первой степени родства значительно выше, чем в общей популяции. Е.Е. Baschal и др. [6] секвенировали экзомы трех человек из одной семьи разных поколений, у которых был верифицирован ИС. Результаты биоинформатического анализа позволили определить редкую мутацию в гене HSPG2, кодирующий белок внеклеточного матрикса, также известный как перлекан. Дополнительно было проведено секвенирование только гена HSPG2 v 100 индивидуумов с ИС. неродственных встречаемости потенциально статистически значимого варианта p.Asn786Ser в гене HSPG2 в группе пациентов была выше, чем в контроле. *H. Jiang*, с помощью секвенирования экзомов 40 трио (пробанд, отец, мать) и 183 спорадических случаев с ПИС, выявили редкие варианты в гене FLNB, ассоциированных с этим

заболеванием. В функциональных исследованиях было обнаружено, что варианты в гене FLNB, связанные с ПИС, изменяют конформацию и субклеточную локализацию белка. Ген FLNB, кодирует белок Filamin В, beta. Данный белок регулирует внутриклеточную коммуникацию И передачу сигналов перекрестного связывания белка актина, чтобы обеспечить прямую связь между клеточной мембраной и сетью цитоскелета, позволяющий контролировать и направлять правильное развитие скелета [28]. S.A. Patten и др. при секвенировании экзомов идентифицировали редкий миссенс-вариант р.А446Т в гене РОС5, который ассоциирован с ИС в семейных случаях. Функциональная значимость была проверена на модели рыбок Данио. Белок отвечает за работу клеточного центра формирования микротрубочек. Авторы предполагают, что РОС5 играет роль в патогенезе ПИС. Авторы отмечают, что составление полной картины генетических событий, ведущих к ИС, может помочь в разработке превентивных стратегий и методов лечения в этом сложном расстройстве [48].

G. Haller u др. [23] провели экзомное секвенирование 391 случая тяжелого подросткового ИС и 843 контрольных случаев. Анализ данных позволил обнаружить, что варианты в генах внеклеточного матрикса, особенно в генах, кодирующие коллагены опорно-двигательного аппарата, были ассоциированы с ИС в подростковых случаях по сравнению с контрольными. Индивидуальное генотипирование в 919 случаях выявило статистически значимую ассоциацию ИС с геном COL11A2, который кодирует фибриллярный коллаген.

Е.А. Теrhune с коллегами опубликовали результаты экзомного секвенирования пациентов с ИС в 23 семьях, состоящих из нескольких поколений. Фильтрация полученных данных после NGS-секвенирования выделила "неблагопритяные" генетические варианты в 1160 генах у 23 семей, при этом 132 гена являются общими для двух или более семей, а 10 генов были общими для 4 семей, и не было общих генетических вариантов для всех исследуемых семей. Анализ обогащения генов показал генетические варианты, связанные с цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Эти данные подтверждают модель, согласно которой ПИС является полигенным заболеванием [58].

В июле 2022 года D.Nada совместно с коллегами опубликовали результаты о новом гене-кандидате FAT3, ассоциированный с ПИС, причем нарушение в данном гене влияет на тяжесть протекания заболевания. Авторы полноэкзомное провели секвенирование 73 неродственных индивидуумов с диагнозом ИС и 70 контролей (условно-здоровых) людей, сопоставимых по возрасту и полу. Когорта включала людей франко-канадского происхождения. Дополнительно были проведены репликативные исследования на независимых выборках. Результаты исследований позволили идентифицировать два патогенных варианта в гене FAT3, кодирующий FAT атипичный кадгерин 3. Кадгерины - основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие Ca+2 зависимое соединение клеток, также данные белки необходимы для развития организма [41].

Полно-геномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS)

GWAS - это один из самых эффективных методов поиска полиморфизмов, ассоциированных с развитием того или иного мультифакториального заболевания. GWAS представляет собой анализ выявления генетических факторов риска, позволяющие прогнозировать предрасположенность к заболеванию и его риск. Результаты GWAS-анализа расширяют понимание биологических основ восприимчивости к болезни. необходимое ДЛЯ новых стратегий профилактики и лечения. Как правило, основываясь на результатах GWAS, следующим шагом проводят репликативные исследования на предмет ассоциации выявленных полиморфизмов в различных популяциях. Литературный анализ показал, что имеется несколько GWAS исследований относительно ИС у подростков. Результатами данных GWAS исследований являются однонуклеотидные варианты (SNV), ассоциированные с идиопатическим сколиозом. Одно из самых масштабных GWAS-исследований относительно ИС было проведено в Японии. Предварительно в 2009 году был создан консорциум (Japan Scoliosis Clinical Research Group, JSCRG) в рамках которого была собрана выборка для исследования [26].

#### LBX1 (ladybirdhomeobox 1)

Известно, что ген LBX1 участвует в процессах детерминации нейронов, в частности, в детерминации соматосенсорных релейных нейронов, и регулирует миграцию и пролиферацию клеток-предшественников мышц. [5, 16, 18, 27, 35, 36, 58, 65]. Благодаря, своему расположению и потенциальной роли в механизмах, регулирующих миграцию клеток-предшественников мышц и детерминацию нейронов, ген LBX1 является наиболее перспективным геном-кандидатом предрасположенности к ПИС. Важно провести более комплексные геномные и эпигеномные широкомасштабные ассоциативные исследования для изучения взаимосвязи между локусами восприимчивости, связанными с геном LBX1, и патогенезом ПИС.

Три локуса восприимчивости, rs11190870, rs625039 и rs11598564, на хромосоме 10g24.31, которая кодирует ген ladybird homeobox 1, были обнаружены у японских пациентов с ИС [58]. Кроме того, функциональная LBX1 (rs678741), которая кодирует антисмысловой транскрипт, была связана с ПИС. Новый мета-анализ показал, что ИС и полиморфизмы гена LBX1 связаны в азиатских и европейских популяциях [29]. Развитие мышц конечностей у позвоночных зависит от гена LBX1, который также определяет различные подтипы нейронов в спинном и заднем мозге [36]. A.Fernandez-Jaenu др. [16] сообщили о клиническом случае сколиоза и миопатии, вызванных микродупликацией в хромосомной области 10g24.31. затрагивающей исключительно ген LBX1. L.Guo и др. [21] обнаружили, что ассоциированный вариант облегчает транскрипцию LBX1 и что сверхэкспрессия LBX1 вызывает деформацию оси тела у зебрафиш (Danio rerio). Таким образом, LBX1 является вероятным геном-кандидатом для этиологии ИС.

Ассоциации трех локусов восприимчивости в области гена LBX1 были успешно проверены в

полиэтнических популяциях. Кроме того, был выявлен еще один локус восприимчивости, гs678741, который потенциально может регулировать экспрессию гена LBX1, с надежной значимой ассоциацией у пациентов с мультиэтническим ИС. Однако ассоциация четырех генетических вариантов, связанных с нарушением в гене LBX1 и с тяжестью ИС не была воспроизведена. Эти результаты позволили предположить, что ген LBX1 может быть вовлечен в инициацию, но не в прогрессирование ИС. Поскольку восприимчивость не означает наличие функционального варианта, функции гена LBX1 и его потенциальная роль в патогенезе ИС требуют уточнения.

Прямая или косвенная связь между локусами восприимчивости и потенциальными генами риска заболевания все еще плохо изучена, несмотря на то, что есть существенные доказательства того, что это наиболее перспективный ген-кандидат.

GPR126 (рецептор 126, связанный с G-белками)

GPR126, также известный как ADGRG6, - это ген, кодирующий рецептор 126. связанный с белком G. который находится в хромосомной области 6q24.1. Ген GPR126 обнаружен в генетических областях, связанных с ростом человека, особенно с ростом туловища, функцией легких и подростковым идиопатическим сколиозом [24, 32, 34, 59]. Миелиновая оболочка окружает многие аксоны в нервной системе позвоночных, способствуя быстрому и эффективному проведению потенциалов действия. Команда Талбота доказала, что GPR126 влияет на рост миелиновых аксонов, используя генетический скрининг на мутантных рыбках Данио (Danio rerio) [49]. Через повышение уровня цАМФ, который запускает транскрипционную активность Oct6 для поддержания активности генов миелина, GPR126 способствует развитию шванновских клеток [39]. Мутация gpr126 у рыбок Данио влияет на периферическую миелинизацию.

Gpr126 необходим для выживания мышей из-за миелинизации шванновских клеток [39]. Отсутствие гена gpr126 в хряще также связана с идиопатическим сколиозом и воронкообразной деформацией грудной клетки (pectus excavatum) у мышей [30].

Было установлено, что ПИС и SNP гена GPR126 связаны, полиморфизм гs6570507 был признан локусом восприимчивости к ИС. Также было обнаружено, что в развивающемся позвоночнике модели рыбок Данио (Danio rerio) с нокдауном gpr126 наблюдалась задержка оссификации [33]. Впоследствии *J.F. Xu и др.* [68] обнаружили этот локус у 352 больных южно-китайского происхождения и 149 контрольных случаев. Еще один функциональный локус регулирующий экспрессию GPR126 был обнаружен в параспинальных мышцах южно-китайских пациентов с ИС [53].

В северной китайской общине *G. Liu и др.* изучили связь между ИС и четырнадцатью SNP в гене GPR126. Авторы бнаружили сильную корреляцию между гs7774095 и AИС. Кроме того, они обнаружили два новых SNP-локуса, которые были связаны с различными типами ИС, а также с его восприимчивостью [33]. Учитывая, что исследования на рыбках Данио ясно показывают роль GPR126 как в росте и оссификации эмбрионального позвоночника, так

и в неврологическом развитии, этот локус является хорошим кандидатом на предрасположенность к ИС. Для выяснения, как изменения в GPR126 повышают риск развития ИС у людей, необходимы дополнительные функциональные исследования.

#### PAX1 (Paired box protein 1)

Ген РАХ1 относится к семейству транскрипционных факторов paired box (РАХ), имеющих решающее значение для развития зародыша. Он необходим для созревания вентрального позвоночного столба.

Формирование склеротома и рост позвонков в значительной степени регулируются РАХ1 [69,70]. Линии мышей "undulated" и "scoli", названные так за характерные аномалии хвоста и различные пороки развития позвоночника, включая сколиоз, хорошо описаны для встречающихся в природе миссенс- и делеционных мутаций в Рах1 гене [69, 62]. Ловушки энхансера и репортерные тесты показали, что ортологичный ИС-ассоциированный локус 20р11.22 перекрывает регулятор экспрессии мышиного Рах1 в растущем позвоночнике (склеротоме) [69, 70]. В последнем исследовании делеция **участка**. содержащего ген Рах1, на 11,5 эмбриональный день привела к сопоставимому снижению экспрессии гена в

S. Sharma и др. предлагают доказательства того, что РАХ1 экспрессируется в параспинальных мышцах и, в меньшей степени, в спинном мозге в течение длительного времени после завершения начального формирования осевого скелета. Это показывает, что РАХ1 может иметь функцию в формировании или поддержании этих тканей на более поздней стадии. Проведя GWAS среди 3 102 человек, выявили значительную ассоциацию локуса, расположенного дистальнее РАХ1, у пациентов женского пола с ИС [54].

Ассоциация между РАХ1 и его восприимчивость к ИС была успешно воспроизведена в китайской популяции. Более того, полиморфизм rs169311 может быть функциональным вариантом, регулирующим экспрессию РАХ1 в параспинальных мышцах при ИС [69, 70].

#### BNC2 (Basonuclin 2)

BNC2, который кодирует транскрипционный фактор пальцем, базонуклин-2, цинковым экспрессируется в тканях опорно-двигательного аппарата, таких как спинной мозг, кости и хрящи. Его чрезмерная экспрессия у зебрафиш (Danio rerio) вызывала деформацию, подобную сколиозу [44]. Для подтверждения ассоциации локуса 9р22.2 с ИС в мультиэтнических популяциях, Y.Ogura и др. провели международный мета-анализ с использованием восьми когорт. В общей сложности проанализировав 8 756 случаев и 27 822 контрольных случаев. Анализ показал убедительные доказательства ассоциации между полиморфизмом rs3904778 и ИС. Семь из восьми когорт имели значимое значение Р, а оставшаяся одна когорта имела ту же тенденцию, что и семь. Совокупное значение Р составило 3,28 10-18. Анализ in silico позволяет предположить, что BNC2 является геном предрасположенности к ИС в этом локусе [46].

В работе G.C. Man и его коллег были проведены репликативные исследования на китайской популяции.

Было выбрано 7 SNP (rs11190870 в гене LBX1, rs12946942 в гене SOX9/KCNJ2, rs13398147 в гене РАХ3/ЕРН4, rs241215 в гене AJAP1, rs3904778 в гене BNC2, rs6570507 в гене GPR126, and rs678741 в гене LBX1-AS1, которые показали ассоциативную связь с ПИС при GWAS-исследованиях. Хотя и было обнаружено, что ассоциация четырех вариантов (rs11190870, rs3904778, rs6570507 и rs678741), статистически значимо связанны предрасположенностью к ПИС, однако эти SNP не были связаны ни с тяжестью кривой, ни с ее прогрессированием. Это указывает на то, что четыре SNP воспроизвели результаты GWAS в отношении предрасположенности к ПИС, не но были ассоциированы с прогнозом заболевания. Важно отметить, что результат может быть полезен для понимания функции этих вариантов в развитии ПИС. Однако, дальнейшие крупномасштабные исследования ассоциаций с соответствующими критериями все еще необходимы ДЛЯ выявления факторов (генетических и окружающей среды) связанных с прогрессированием кривой [37].

#### Ассоциативные исследования генов-кандидатов

целью изучения патогенеза ИС исследованы различные гены-кандидаты, связанные с костным метаболизмом, соединительной тканью, мелатонин-сигнальным путем, ростом и половыми гормонами. Большинство из этих ассоциаций не были воспроизведены в более крупных исследованиях. Исследования 2012-2013 года в области геновкандидатов показали ассоциацию между IL-17RC интерлейкина (рецептор 17 C), TGFB1 (трансформирующий фактор роста бета 1), генами. коррелирующими с пиковой скоростью роста в период полового созревания, DOT1L и C17orf67, и ИС .В посвященному исследовании, анализу трансформирующего фактора роста бета-1 (TGFB1) в российской популяции, было установлено, что два распространенных генетических полиморфизма, rs1800469 и rs1800471, повышают риск развития ИС как у мужчин, так и у женщин. Более того, исследование показало, что rs1800469 играет половую диморфную роль у женщин и мужчин. Мутация была связана с более ранним развитием и тяжестью искривления сколиоза у пациентов женского пола, но не у пациентов мужского пола. Таким образом, определенные гены, повидимому, приводят к аномалиям развития, которые проявляются уникально среди мужского и женского населения. Генотипирование полиморфизма гена TGFB1 было воспроизведено в китайской популяции, и этот ген не был связан с предрасположенностью к ИС в этой популяции. Однако степень тяжести искривления была увеличена у тех пациентов с ИС, у которых были выявлены вышеописанный полиморфизм. Можно видеть, что одна и та же генетическая вариация может играть разную роль в двух разных популяциях. Таким образом. генетические взаимодействия играют определенную роль в многогранном развитии этого заболевания [10,39,45,73,74,75].

#### Другие подходы генетических исследований

К. Fendri и др. [15] сравнили экспрессию мРНК в первичных остеобластах из позвонков пациентов с ИС

подросткового возраста и здорового контроля. В своей обнаружили 145 работе ученые генов. дифференциально экспрессирующихся в остеобластах. Наиболее значительные изменения в уровнях экспрессии наблюдались в гомеобоксных генах, а также в ZIC2, FAM101A, COMP и PITX1. Эти гены взаимодействуют в биологических путях развития костной ткани, в частности, в дифференциации скелетных элементов и структурной целостности позвонков. J.G. Buchan и др. [7] сообщили о редких вариациях числа копий (CNVs) в когорте из 143 пациентов с ИС. Эти гены ранее не исследовались при NC

Исследование L. Xiao-Yang и др. [67] показало аномальную экспрессию IncRNAs и mRNAs при ИС, и экспрессия некоторых IncRNAs была связана с особенностями. Дифференциальная клиническими экспрессия IncRNAs потенциально ценна разработки специфических ПЦР-маркеров и для обеспечения большей поддержки в лечении и прогнозе. Однако данное исследование имеет свои ограничения. Во-первых, хотя различные паттерны экспрессии идентифицированных генов IncRNA предполагают потенциальную функцию в патогенезе ИС, прямые подтверждающие доказательства отсутствуют. Вовторых, в анализе микрочипов использовались только четыре пары образцов. Это может привести к потере некоторой важной информации и снизить точность выбора биомаркеров. В-третьих, исследовании экспрессия РНК исследовалась на периферической крови [67].

Nowak u  $\partial p$ . обратили внимание на транскрипционную активность TGF-β2, TGF-β3 и TGFBR2 и профиль экспрессии TGF-β-ответных генов. Он отметил, что транскриптомы паравертебральных мышц различаются в зависимости от возраста начала сколиоза и стороны расположения сколиотической кривой. Он предположил, что это явление может свидетельствовать о различном участии TGF-βсигнализации в патогенезе ювенильных и подростковых искривлений. Анализ TGF-β-ответных генов, которые различаются в транскриптомах вогнутых и выпуклых паравертебральных мышц пациентов с AIS, выявил повышение регуляции генов, локализованных во внеклеточной области вогнутой стороны кривой (LTBP3, LTBP4, ITGB4 и ITGB5) [43]. Этот результат может свидетельствовать о том, что внеклеточная область паравертебральных мышц является перспективной для исследования патогенеза ИС.

N. Makki и др. [36] перешли на новый уровень изучения транскриптома и регулома, ассоциированного с ПИС. Основной целью данной работы было определить экспрессию генов, связанных с ПИС, и активных регуляторных элементов путем проведения РНК-секвенирование и иммунопреципитации хроматина против ацетилирования Н3 лизина 27 в тканях мыши и человека. Исследование выявило генетические пути с участием локусов, связанных с ПИС, которые регулируют хондрогенез, развитие межпозвоночных поддержание соединительной ткани и дисков, тысячи предполагаемых гомеостаз, а также регуляторных элементов, связанных с ИС, которые

могут регулировать тканеспецифическую экспрессию в костно-мышечных тканях позвоночника. Количественная оценка энхансерной активности нескольких кандидатных регуляторных элементов из исследования выявила три функциональных энхансера, несущих SNP, связанные с ИС, в локусах генов ADGRG6 и BNC2. На сегодняшний день доказано, что эпигенетические механизмы играют немаловажную роль в развитии заболеваний. A.M. Zaydman в своей изложила гипотезу, что подростковый идиопатический сколиоз проявляется у детей в период полового созревания, а реальное начало заболевания имеет эпигенетическую природу и происходит в раннем эмбриогенезе и включает измененную миграцию клеток нервного гребня [73].

#### Заключение

Результаты генетических исследований, используя новые высокопроизводительные методы, подтверждают. что ИС является сложным заболеванием С полигенным происхождением. Предположительно, ИС может быть обусловлен целым спектром генетических вариантов, обуславливающие риск развития заболевания, начиная от очень редких, до самых распространенных генетических вариантов в общей популяции. Различные генетические варианты по-разному влияют на тяжесть течения заболевания. В настоящее время имеется ряд генетических вариантов, которые доказано носят прогностический характер в ИС полиморфизм rs11190870, расположенный в гене LBX1; интронный вариант в гене GPR126; полиморфизм rs3904778 в гене BNC2, генетические варианты в генах PAX1; rs6570507 в гене ADGRG6. Данные генетические варианты связанны с развитием мышц и компонентами внеклеточного матрикса. Дальнейшие исследования нарушений ИС могут добавить информацию к патогенетическому механизму развития сколиоза. Необходимо проводить международные проекты по исследованию генетики ИС международное сотрудничество, сбор больших выборок (пациентов с ИС) позволит лучше изучить ассоциацию с редкими вариантами.

#### Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов. Финансирование

Работа выполнена в рамках "Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан" Исполнитель НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, OR12165486.

#### Литература:

- 1. Дети Казахстана: Статистический сборник. Астана 2017. Комитет по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. УДК 311 ББК 60.6. ISBN 978-601 06-4275-1. Приказ №313 МЗ РК от 2020 года, форма 15 // Об утверждении форм отчетной документации в области здравоохранения. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 22 декабря 2020 года №ҚР ДСМ-313/2020. утвр. 23 декабря 2020 года, №21879
- 2. Abul-Kasim K., Overgaard A., Karlsson M.K., Ohlin A. Tonsillar ectopia in idiopathic scoliosis: does it play

- a role in the pathogenesis and prognosis or is it only an incidental finding? // Scoliosis. 2009. Vol.4, №25. doi: 10.1186/1748-7161-4-25.
- 3. Acaroglu E., Akel I., Alanay A., Yazici M., Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. // Spine. 2009. Vol.34, №18. P.659–63. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a3c7a2.
- 4. Adham IM, Gille M, Gamel AJ, Reis A, Dressel R, Steding G, Brand-Saberi B, Engel W. // Cytogenet Genome Res. 2005;111(1):16-26. doi: 10.1159/000085665.
- 5. Akbik O.S., Ban V.S., MacAllister M.C., Aoun S.G., Bagley C.A. Genetic and serum markers in adult degenerative scoliosis: a literature review // Spine Deform. 2022 May. 10(3):479-488. doi: 10.1007/s43390-021-00451-y
- 6. Baschal E.E., Wethey C.I., Swindle K., Baschal R.M., Gowan K., Tang N.L., u ∂p. Exome Sequencing Identifies a Rare HSPG2 Variant Associated with Familial Idiopathic Scoliosis // G3 Bethesda, Md. 2014. Vol. 5, №2. P. 167–74. doi: 10.1534/q3.114.015669.
- 7. Buchan J.G., Alvarado D.M., Haller G., Aferol H., Miller N.H., Dobbs M.B., u ∂p. Are copy number variants associated with adolescent idiopathic scoliosis? // Clin Orthop Relat Res. 2014. Vol.472, 10. P.3216–25. doi: 10.1007/s11999-014-3766-8.
- 8. Chazono M., Soshi S., Kida Y., Hashimoto K., Inoue T., Nakamura Y., u ∂p. Height velocity curves in female patients with idiopathic scoliosis // Stud Health Technol Inform. 2012. Vol.176. P. 202–5.
- 9. Chen S., Zhao L., Roffey D.M., Phan P., Wai E.K. Association between the ESR1–351A > G single nucleotide polymorphism (rs9340799) and adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis // Eur Spine J. 2014. 23(12):2586–66. doi: 10.1007/s00586-014-3481-x.
- 10. Cheng L., Samad O.A., Xu Y., Mizuguchi R., Luo P., Shirasawa S., u ∂p. Lbx1 and Tlx3 are opposing switches in determining GABAergic versus glutamatergic transmitter phenotypes // Nat Neurosci. 2005. 8(11):1510–5. doi: 10.1038/nn1569.
- 11. Cheung C.S., Lee W.T., Tse Y.K., Lee K.M., Guo X., Qin L.,  $u \partial p$ . Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis-association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake? // Spine. 2006. 31(3):330-8. doi: 10.1097/01.brs.0000197410.92525.10.
- 12. Chu W.C., Lam W.M., Ng B.K., Tze-Ping L., Lee K.M., Guo X., u ∂ρ. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent scoliosis Result of asynchronous neuro-osseous growth, summary of an electronic focus group debate of the IBSE // Scoliosis. 2008. Vol.3. P.8. doi: 10.1186/1748-7161-3-8.
- 13. Chu W.C., Lam W.W., Chan Y.L., Ng B.K., Lam T.P., Lee K.M., u ∂p. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis?: study with multiplanar reformat magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential // Spine. 2006. Vol.31, №1. P.19–25. doi 10.1097/01.brs.0000193892.20764.51.
- 14. Diamantopoulou E., Baxendale S., de la Vega de León A., Asad A., Holdsworth C.J., Abbas L., Gillet V.J. Identification of compounds that rescue otic and myelination defects in the zebrafish adgrg 6 (gpr126) mutant // Elife. 2019 Jun 10. 8:e44889. doi: 10.7554/eLife.44889

- 15. Fendri K., Patten S.A., Kaufman G.N., Zaouter C., Parent S., Grimard G.,  $u \partial p$ . Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis // Eur Spine J. 2013. Vol.22(6):1300–11. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2.
- 16. Fernandez-Jaen A., Suela J., Fernandez-Mayoralas D.M., Fernandez-Perrone A.L., Wotton K.R., Dietrich S., u dp. Microduplication 10q24.31 in a Spanish girl with scoliosis and myopathy: the critical role of LBX // Am J Med Genet A. 2014. 164a(8):2074–8. doi: 10.1002/ajmg.a.36589.
- 17. Gao W., Peng Y., Liang G., Liang A., Ye W., Zhang L., u ∂p. Association between common variants near LBX1 and adolescent idiopathic scoliosis replicated in the Chinese Han population // PLoS One. 2013. Vol. 8(1). P. 53234. doi: 10.1371/journal.pone.0053234.
- 18. Grauers A., Danielsson A., Karlsson M., Ohlin A., Gerdhem P. Family history and its association to curve size and treatment in 1,463 patients with idiopathic scoliosis // Eur Spine J. 2013. Vol. 22, №11. P. 2421–6. doi: 10.1007/s00586-013-2860-z.
- 19. Grauers A., Wang J., Einarsdottir E., Simony A., Danielsson A., Akesson K., u ∂p. Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. // Spine J.-2015.-Vol.15(10). P. 2239–46. doi: 10.1016/j.spinee.2015.05.013.
- 20. Gross M.K., Dottori M., Goulding M. Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord // Neuron. 2002. Vol. 34(4). P. 535–49. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00690-6.
- 21. Guo L., Yamashita H., Kou I., Takimoto A., Meguro-Horike M., Horike S., u ∂p. Functional Investigation of a Noncoding Variant Associated with Adolescent Idiopathic Scoliosis in Zebrafish: Elevated Expression of the Ladybird Homeobox Gene Causes Body Axis Deformation // PLoS Genet. 2016. 12(1):e1005802. doi: 10.1371/journal.pgen.1005802.
- 22. Guo X., Chau W.W., Chan Y.L., Cheng J.C. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis. Results of disproportionate endochondral-membranous bone growth // J Bone Joint Surg Br. 2003. Vol.85, №7. P. 1026–31. doi: 10.1302/0301-620X.85B7.14046.
- 23. Haller G., Alvarado D., McCall K., Yang P., Cruchaga C., Harms M., u ∂p. A polygenic burden of rare variants across extracellular matrix genes among individuals with adolescent idiopathic scoliosis // Hum Mol Genet. 2012. Vol. 5(1). P. 202–9. doi: 10.1093/hmg/
- 24. Hall R.J., O'Loughlin J., Billington C.K., Thakker D., Hall I.P., Sayers I. ddv463. Functional genomics of GPR126in airway smooth muscle and bronchial epithelial cells // FASEB J. 2021 Jul. 35(7):e21300. doi: 10.1096/fj.202002073R.
- 25. Hung V.W., Qin L., Cheung C.S., Lam T.P., Ng B.K., Tse Y.K.,  $u \partial p$ . Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis // J Bone Joint Surg Am. 2005. 87(12):2709–16.
- 26. *Ikegawa S.* Genomic study of adolescent idiopathic scoliosis in Japan Scoliosis // Spinal Disord. 2016. Vol.1. 11:5. doi: 10.1186/s13013-016-0067-x.
- 27. Jagla K., Dolle P., Mattei M.G., Jagla T., Schuhbaur B., Dretzen G.,  $u \partial p$ . Mouse Lbx1 and human LBX1 define a novel mammalian homeobox gene family related to the

- Drosophila lady bird genes // Mech Dev. 1995. Vol.53(3). P.345–56. doi: 10.1016/0925-4773(95)00450-5.
- 28. Jiang H., Liang S., He K., Hu J., Xu E., Lin T., Meng Y., Zhao J., Ma J., Gao R., Wang C., Yang F., Zhou X. Exome sequencing analysis identifies frequent oligogenic involvement and *FLNB* variants in adolescent idiopathic scoliosis // J Med Genet. 2020. Vol. 57(6). P. 405-413. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106411.
- 29. Jiang H., Yang Q., Liu Y., Guan Y., Zhan X., Xiao Z., et al. Association between ladybird homeobox 1 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a MOOSE-compliant meta-analysis // Medicine. 2019. 98:e16314. 10.1097/MD.0000000000016314
- 30. Karner C.M., Long F., Solnica-Krezel L., et al. Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice // Hum Mol Genet. 2015. 24: 4365–73.
- 31. Kou I., Takahashi Y., Johnson T.A., Takahashi A., Guo L., Dai J., et al. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis // Nature Genetics. 2013. June 45 (6): 676–9. doi:10.1038/ng.2639.
- 32. Leon K., Cunningham R.L., Riback J.A., Feldman E., Li J., Sosnick T.R., Zhao M., Monk K.R., Araç D. Structural basis for adhesion G protein-coupled receptor Gpr126 function // Nat Commun. 2020 Jan 10. 11(1):194. doi: 10.1038/s41467-019-14040-1.
- 33. Liu G., Liu S., Lin M., et al. Genetic polymorphisms of GPR126 are functionally associated with PUMC classifications of adolescent idiopathic scoliosis in a Northern Han population // J Cell Mol Med. 2018. 22(3):1964-1971. doi:10.1111/jcmm.13486.
- 34. Londono D., Kou I., Johnson T.A., Sharma S., Ogura Y., Tsunoda T., u ∂p. A meta-analysis identifies adolescent idiopathic scoliosis association with LBX1 locus in multiple ethnic groups // J Med Genet. 2014. Vol.51(6). P. 401–6. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102067.
- 35. Luo M., Zhang Y., Huang S., Song Y. The Susceptibility and Potential Functions of the LBX1 Gene in Adolescent Idiopathic Scoliosis // Front Genet. 2021 Jan 18. 11:614984. doi: 10.3389/fgene.2020.614984.
- 36. Makki N., Zhao J., Liu Z., et al. Genomic characterization of the adolescent idiopathic scoliosis-associated transcriptome and regulome // Hum Mol Genet. 2021. Vol.29, 22. P. 3606-3615. doi:10.1093/hmg/ddaa242
- 37. Man G.C., Tang N.L., Chan T.F., et al. Replication Study for the Association of GWAS-associated Loci With Adolescent Idiopathic Scoliosis Susceptibility and Curve Progression in a Chinese Population // Spine (Phila Pa 1976). 2019. 44(7):464-471. doi:10.1097/BRS.00000000000002866
- 38. Mao S., Xu L., Zhu Z., Qian B., Qiao J., Yi L.,  $u \, \partial p$ . Association between genetic determinants of peak height velocity during puberty and predisposition to adolescent idiopathic scoliosis // Spine (Phila Pa 1976) 2013. 38(12):1034-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e318287fcfd.
- 39. Monk K.R., Naylor S.G., Glenn T.D., Mercurio S., Perlin J.R., Dominguez C., Moens C.B., Talbot W.S. A G protein-coupled receptor is essential for Schwann cells to initiate myelination // Science. 2009. September. 325 (5946): 1402–5. Bibcode: 2009 Sci. 325. 1402 M. doi:10.1126/science.1173474.
- 40. Moreau A., Wang D.S., Forget S., Azeddine B., Angeloni D., Fraschini F. u dp. Melatonin signaling

- dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis // Spine. 2004. Vol.29, №16. P.1772–81. doi: 10.1097/01.BRS.0000134567.52303.1A.
- 41. Nada D., Julien C., Papillon-Cavanagh S., Majewski J., Elbakry M., Elremaly W., Samuels M.E., Moreau A. Identification of FAT3 as a new candidate gene for adolescent idiopathic scoliosis // Sci Rep. 2022 Jul 19. 12(1):12298. doi: 10.1038/s41598-022-16620-6.
- 42. Normelli H., Sevastik J., Ljung G., Aaro S., Jonsson-Soderstrom A.M. Anthropometric data relating to normal and scoliotic Scandinavian girls // Spine. 1985. 10(2):123–6. doi: 10.1097/00007632-198503000-00002.
- 43. Nowak R., Kwiecien M., Tkacz M., Mazurek U. Transforming growth factor-beta (TGF-β) signaling in paravertebral muscles in juvenile and adolescent idiopathic scoliosis // Biomed Res Int. 2014. P. 594287.
- 44. Ogura Y., Kou I., Miura S., Takahashi A., Xu L., Takeda K., u ∂ρ. A Functional SNP in BNC2 Is Associated with Adolescent Idiopathic Scoliosis // Am J Hum Genet. 2015. 97(2):337–42. doi: 10.1016/j.ajhq.2015.06.012.
- 45. Ogura Y., Takahashi Y., Kou I., Nakajima M., Kono K., Kawakami N., u ∂p. A replication study for association of 5 single nucleotide polymorphisms with curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in Japanese patients // Spine. 2013. 38(7):571–5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182761535.
- 46. Ogura Y., Takeda K., Kou I., Khanshour A., Grauers A., Zhou H., Liu G., Fan Y.H., Zhou T., Wu Z., Takahashi Y., Matsumoto M. Japan Scoliosis Clinical Research Group (JSCRG), Texas Scottish Rite Hospital for Children Clinical Group (TSRHCCG) An international meta-analysis confirms the association of BNC2 with adolescent idiopathic scoliosis // Scientific reports, 2018. 8(1), 4730. https://doi.org/10.1038/s41598-018-22552-x
- 47. Parenteau C.S., Lau E.C., Campbell I.C., Courtney A. Prevalence of spine degeneration diagnosis by type, age, gender, and obesity using Medicare data // Sci Rep. 2021 Mar 8. 11(1):5389. doi: 10.1038/s41598-021-84724-6.
- 48. Patten S.A., Margaritte-Jeannin P., Bernard J.C., Alix E., Labalme A., Besson A., Girard S.L., Fendri K., Fraisse N., Biot B., Poizat C., Campan-Fournier A., Abelin-Genevois K., Cunin V., Zaouter C., Liao M., Lamy R., Lesca G., Menassa R., Marcaillou C., Letexier M., Sanlaville D., Berard J., Rouleau G.A., Clerget-Darpoux F., Drapeau P., Moldovan F., Edery P. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis // J Clin Invest. 2015. Vol.2;125(3). P.1124-8. doi: 10.1172/JCI77262.
- 49. Pogoda H.M., Sternheim N., Lyons D.A., Diamond B., Hawkins T.A., Woods I.G., et al. A genetic screen identifies genes essential for development of myelinated axons in zebrafish // Developmental Biology. 2006. October. 298 (1): 118–31. doi:10.1016/j.ydbio.2006.06.021.
- 50. Qin X., Xu L., Xia C., et al. Genetic variant of GPR126 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese population // Spine (Phila Pa 1976). 2017. 42: E1098–103.
- 51. Ryzhkov I.I., Borzilov E.E., Churnosov M.I., Ataman A.V., Dedkov A.A., Polonikov A.V. Transforming Growth Factor Beta 1 is a Novel Susceptibility Gene for Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine. 2013. 38(12):E669–704. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
- 52. Schwab F., Ashok D., Lorenzo G., et al. Adult scoliosis: prevalence, SF-36, and nutritional parameters in

- an elderly volunteer population // Spine. 2005. Vo. 30. P.1083–5.
- 53. Sharma S., Londono D., Eckalbar W.L., Gao X., Zhang D., Mauldin K., u ∂p. A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females // Nat Commun. 2015. 6:6452. doi: 10.1038/ncomms7452.
- 54. Siu King Cheung C., Tak Keung Lee W., Kit Tse Y., Ping Tang S., Man Lee K., Guo X., u ∂p. Abnormal peripubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients // Spine. 2003. Vol.28, №18. P.2152–7. doi: 10.1097/01.BRS.0000084265.15201.D5.
- 55. Soranzo N., Rivadeneira F., Chinappen-Horsley U., Malkina I., Richards J.B., Hammond N., et al. Meta-analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel Loci and associations with measures of skeletal frame size // PLOS Genetics. 2009. April 5(4): e1000445. doi:10.1371/journal.pgen.1000445.
- 56. Sun P., He L., Jia K., Yue Z., Li S., Jin Y., Li Z., Siwko S., Xue F., Su J., Liu M., Luo J. Regulation of body length and bone mass by Gpr126 Adgrg 6 // Sci Adv. 2020 Mar 20. 6(12):eaaz0368. doi: 10.1126/sciadv.aaz0368.
- 57. Takahashi Y., Kou I., Takahashi A., Johnson T.A., Kono K., Kawakami N., u ∂p. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis // Nat Genet. 2011. 43(12):1237–40. doi: 10.1038/ng.974.
- 58. Tang N.L., Yeung H.Y., Hung V.W., Di Liao C., Lam T.P., Yeung H.M., u ∂p. Genetic epidemiology and heritability of AIS: A study of 415 Chinese female patients // J Orthop Res. 2012. 30(9):1464–9. doi: 10.1002/jor.22090.
- 59. Terhune E.A., Heyn P.C., Piper C.R., Hadley-Miller N. Genetic variants associated with the occurrence and progression of adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol // Syst Rev. 2022. Vol.9. 11(1):118. doi: 10.1186/s13643-022-01991-8.
- 60. *Thillard M.J.* Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick // C R Hebd Seances Acad Sci. 1959. 248(8):1238–40.
- 61. *Trobisch P., Suess O., Schwab F.* Idiopathic scoliosis // Dtsch Arztebl Int. 2010. Vol.7, №49-P. 875-884. doi:10.3238/arztebl.2010.0875
- 62. Wallin J. et al. The role of Pax-1 in axial skeleton development // Development. 1994. 120, 1109–1121.
- 63. Wang W.J., Hung V.W., Lam T.P., Ng B.K., Qin L., Lee K.M., u ∂p. The association of disproportionate skeletal growth and abnormal radius dimension ratio with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis // Eur Spine J. 2010. Vol.9, №5. P. 726–31. doi: 10.1007/s00586-009-1247-7.
- 64. Wang Y., Liu Z., Yang G., Gao Q., Xiao L., Li J., Guo C., Troutwine B.R., Gray R.S., Xie L., Zhang H. Coding Variants Coupled With Rapid Modeling in Zebrafish Implicate Dynein Genes, dnaaf 1 and zmynd 10, as Adolescent Idiopathic Scoliosis Candidate Genes // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 4. (8):582255. doi: 10.3389/fcell.2020.582255.
- 65. Wang Y., Feng Z., Cheng K.L., Zhang J., Xu L., Lam T.P., Hung A., Cheng J., Qiu Y., Lee W. Role of differentially expressed LBX1 in Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) paraspinal muscle phenotypes and musclebone crosstalk through modulating myoblasts // Stud Health

- Technol Inform. 2021 Jun 28. 280:14-17. doi: 10.3233/SHTI210425.
- 66. Willner S. A study of growth in girls with adolescent idiopathic structural scoliosis // Clin Orthop Relat Res. 1974. Vol. 101. P. 129–35.
- 67. Xiao-Yang L., Liang W., Bin Y., Qian-yu Z., Yi-Peng W. Expression signatures of long noncoding RNAs in adolescent idiopathic scoliosis // Biomed Res Int. 2015. 2015:276049.
- 68. Xu J.F., Yang G.H., Pan X.H., et al. Association of GPR126 gene polymorphism with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese populations // Genomics. 2015. 105: 101–7
- 69. Xu L., Sheng F., Xia C., u ∂p. Genetic Variant of PAX1 Gene Is Functionally Associated With Adolescent Idiopathic Scoliosis in the Chinese Population // Spine (Phila Pa 1976). 2018. 43(7):492-496. doi:10.1097/BRS.00000000000002475
- 70. Xu L., Wu Z., Xia C., Tang N., Cheng J.C.Y., Qiu Y., Zhu Z.A. Genetic Predictive Model Estimating the Risk of Developing Adolescent Idiopathic Scoliosis // Curr Genomics. 2019 May. 20(4):246-251. doi: 10.2174/1389202920666190730132411.
- 71. *Yaman O., Dalbayrak S.* Idiopathic scoliosis // Turk Neurosurg. 2014. Vol.24, №5. P.646-657. doi:10.5137/1019-5149. JTN. 8838-13.0
- 72. Yang M., Li C., Li M. The estrogen receptor alpha gene (Xbal, Pvull) polymorphisms and susceptibility to idiopathic scoliosis: a meta-analysis // J Orthop Sci. 2014. 19(5):713–21. doi: 10.1007/s00776-014-0597-0.

- 73. Zaydman A.M., Strokova E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Mikhaylovskiy M.V., Shevchenko A.I., Zaidman M.N., Shilo A.R., Subbotin V.M. 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. Vol. 15. P.110
- 74. Zhang H., Zhao S., Zhao Z., Tang L., Guo Q., Liu S.,  $u \partial p$ . The association of rs1149048 polymorphism in matrilin-1(MATN1) gene with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility: a meta-analysis // Mol Biol Rep. 2014. 41(4):2543–9. doi: 10.1007/s11033-014-3112-y.
- 75. Zhou S., Qiu X.S., Zhu Z.Z., Wu W.F., Liu Z., Qiu Y. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population: a case–control study // BMC Musculoskelet Disord. 2012. 13:181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181.

#### References: [1]

1. Ob utverzhdenii form otchetnoi dokumentatsii v oblasti zdravookhraneniya. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 22 dekabrya 2020 goda №KR DSM-313/2020. utvr. 23 dekabrya 2020 goda, №21879 [On approval of forms of reporting documentation in the field of healthcare. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 22, 2020 No. KP DSM-313/2020. approved December 23, 2020, No. 21879]. Deti Kazakhstana: Statisticheskii sbornik. [Children of Kazakhstan: Statistical compendium] Astana 2017.

#### Контактная информация:

**Естай Данияр Женісбекұлы -** врач травматолог-ортопед, Национальный Научный Центр Травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д., г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Абылай хана 15а.

e-mail:daniyar.estay@gmail.com.

Телефон: +7 701 882 03 08