

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕОРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Строкова Е.Л.,  
Пахомова Н.Ю.,  
Гусев А.Ф.,  
Зайдман А.М.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Гусев Аркадий Федорович,**  
e-mail: agusev@niito.ru

### РЕЗЮМЕ

*Идиопатический сколиоз – тяжелая патология опорно-двигательного аппарата, поражающая детей и подростков во всем мире. Заболевание встречается примерно у 0,2-0,6% от общего населения и составляет самую большую подгруппу искривлений позвоночника у человека (70-90% случаев всех известных сколиозов). При идиопатическом сколиозе формируется трехмерная деформация позвоночного столба, приводящая к образованию реберного горба, искривлению ребер и грудной клетки, асимметрии таза и нарушению развития внутренних органов. Главной особенностью заболевания является спонтанное развитие деформации во время роста ребенка и тенденция к прогрессированию. Сколиоз – не только ортопедическое заболевание, но и значительная косметическая, а, следовательно, психологическая и социальная проблема.*

*Стандарт лечения сколиотической болезни длительное время остается неизменным: наблюдение, корсетолечение и хирургическая коррекция. Прогноз развития патологии варьирует в зависимости от степени деформации. Корсетотерапия, госпитализация, хирургическое вмешательство и лечение хронических болей в спине оказывают негативное влияние на психоэмоциональное состояние детей и подростков. Несмотря на значительные успехи в способах диагностики деформации, совершенствовании методов оперативного лечения и в изучении патогенеза, этиологический фактор патологии до сих пор остается неизвестным. Поиск причин развития идиопатического сколиоза охватывает практически все аспекты его возможного происхождения: генетический, экологический, гормональный, метаболический, биохимический, неврологический и другие. В последние десятилетия были сформулированы соответствующие теории развития сколиоза, но ни одна из теорий не раскрывает сущности патологического процесса и не имеет четкого обоснования. Наибольшее количество сторонников имеет генетическая теория: генетические факторы играют ключевую роль в возникновении и развитии идиопатического сколиоза. Понимание факторов, лежащих в основе заболевания, позволит осуществлять профилактику, раннюю диагностику и выявление групп риска рассматриваемой категории пациентов.*

**Ключевые слова:** идиопатический сколиоз, деформация позвоночника, обзор этиологических теорий, генетические маркеры сколиоза.

**Для цитирования:** Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Идиопатический сколиоз: общая характеристика и анализ этиологических теорий (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 193-208. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.20

Статья поступила: 03.06.2021

Статья принята: 08.07.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

## IDIOPATHIC SCOLIOSIS: GENERAL CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF ETIOLOGICAL THEORIES (LITERATURE REVIEW)

Stroková E.L.,  
Pahomova N.Y.,  
Gusev A.F.,  
Zaydman A.M.

Novosibirsk Research Institute of  
Traumatology and Orthopedics  
n.a. Ya.L. Tsivyan  
(17, Frunze Street, Novosibirsk,  
630091, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Arkady F. Gusev,**  
e-mail: agusev@niito.ru

### ABSTRACT

*Idiopathic scoliosis is a severe pathology of the musculoskeletal system that affects children and adolescents all over the world. The disease occurs in approximately 0.2-0.6% of the general population, and is the largest subgroup of spinal curvature in humans (70-90% of all known scoliosis cases). In idiopathic scoliosis, a three-dimensional deformation of the vertebral column is formed, leading to the formation of a rib hump, curvature of the ribs and chest, asymmetry of the pelvis and impaired development of internal organs. The main feature of the disease is the spontaneous development of deformity during the growth of the child and the tendency to progress. Scoliosis is not only an orthopedic disease, but also a significant cosmetic, and, consequently, a psychological and social problem. The standard of treatment for scoliotic disease remains unchanged for a long time: observation, corset treatment and surgical correction. The prognosis for the development of pathology varies depending on the degree of deformation. The corset-therapy, hospitalization, surgery and treatment of chronic back pain have a negative impact on the psychoemotional state of children and adolescents. Despite significant advances in the methods of diagnosis of deformity, improvement of surgical treatment methods and in the study of pathogenesis, the etiological factor of pathology is still unknown. The search for the causes of idiopathic scoliosis covers almost all aspects of its possible origin: genetic, environmental, hormonal, metabolic, biochemical, neurological, and others. In recent decades, relevant theories of the development of scoliosis have been formulated, but none of the theories reveals the essence of the pathological process and has no clear justification. The greatest number of supporters is the genetic theory: genetic factors play a key role in the occurrence and development of idiopathic scoliosis. Understanding the underlying factors of the disease will enable prevention, early diagnosis, and identification of the risk groups of the patients in question.*

**Key words:** *idiopathic scoliosis, spinal deformity, review of etiological theories, genetic markers of scoliosis.*

**For citation:** Stroková E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Zaydman A.M. Idiopathic scoliosis: general characteristics and analysis of etiological theories (Literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 193-208. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.20

Received: 03.06.2021  
Accepted: 08.07.2021  
Published: 13.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический сколиоз – деформация позвоночника, развивающаяся в трех плоскостях: фронтальной, сагиттальной и поперечной [1]. В соответствии с этиологией и патогенезом (классификация Кобба) среди всех сколиозов выделяют следующие группы: миопатического происхождения, неврогенного происхождения, врожденные, а также сколиозы, связанные с заболеваниями грудной клетки. Самую большую группу (80%) составляет идиопатический сколиоз [2]. Заболевание развивается по невыясненным причинам и характеризуется клиновидной и торсионной деформацией позвонков. Наблюдается смещение грудной клетки и ребер, асимметрия таза, формирование реберного горба. Нарушается развитие внутренних органов, приводящее к формированию сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности и физической неполноценности. При отсутствии комплексного лечения, включающего хирургическую коррекцию, значительно сокращается жизнь пациентов.

Целью данного обзора явилась систематизация имеющихся данных по этиологическим теориям развития идиопатического сколиоза. Представлена общая характеристика рассматриваемого заболевания и эволюция взглядов на этиологический фактор сколиотической болезни. Основной акцент сделан на генетические исследования идиопатического сколиоза, произведен подробный анализ современных представлений о роли генетических факторов в формировании патологии. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, Web of Science, eLibrary. Ru), анализировались литературные источники за период 1962–2021 гг.

Идиопатический сколиоз практически всегда проявляется как одиночная деформация у практически здоровых детей. При тщательном обследовании могут быть выявлены и другие характерные признаки (аномалии) этого заболевания: асимметричная структура ствола мозга, структурные изменения коллагена и нарушение функции тромбоцитов [3]. При подростковом идиопатическом сколиозе зарегистрирован более низкий индекс массы тела по сравнению с общей популяцией. Данная особенность может быть непризнанным симптомом или органическим следствием этого состояния [4]. Ряд исследований показал, что подростки с идиопатическим сколиозом имеют различные антропометрические особенности по сравнению со своими сверстниками, такие как более высокий рост и минеральная плотность костной ткани. Однако причины, объясняющие эти различия, остаются неясными [5]. Для пациентов со сколиозом характерно более низкое осознание тела [6]. Наличие сопутствующих аномалий подтверждает важную роль проведения скрининговых исследований, позволяющих выявить сколиоз раньше, чем он был бы обнаружен клинически [7].

Характерный ортопедический статус при сколиотической деформации позвоночника часто в первую очередь представляет для пациента значительную

косметическую проблему, сопровождающуюся психологической травмой и социальной неустойчивостью. В педиатрической практике распространенность идиопатического сколиоза составляет 3–5% [8]. Патология чаще диагностируется у девочек, чем у мальчиков [9]. Разница в соотношении полов увеличивается с возрастанием угла деформации и при искривлении свыше 30° соответствует 7:1 [10]. Заболевание чаще всего проявляется в периоды активного роста [11] и в соответствии с возрастом первого выявления искривления позвоночника, выделяется 3 группы идиопатического сколиоза: инфантильный (от 0 до 3 лет), ювенильный (от 3 до 10 лет) и подростковый (от 10 до 18 лет). Каждая из групп отличается характером течения, применяемыми методами лечения и прогнозом развития патологии. В подростковом возрасте детектируется наиболее распространенная форма [12].

Для диагностики сколиотической деформации во время скрининга школьников проводится тест Адамса (рис. 1) [13]: пациент должен наклоняться вперед до того момента как верхняя часть туловища не станет параллельна полу. Руки висят расслабленно, ноги стоят вместе, колени разогнуты. Позвоночник пациента осматривается вдоль горизонтальной плоскости на предмет аномалий и асимметрии туловища, реберный бугор, при наличии, измеряется сколиометром. Тест Адамса также позволяет дифференцировать структурный сколиоз от функционального. Сколиотическая деформация при структурном сколиозе во время наклона остается такой же, как в положении стоя. При функциональном – при наклоне пациента признаки сколиоза становятся значительно менее выраженными или полностью исчезают.

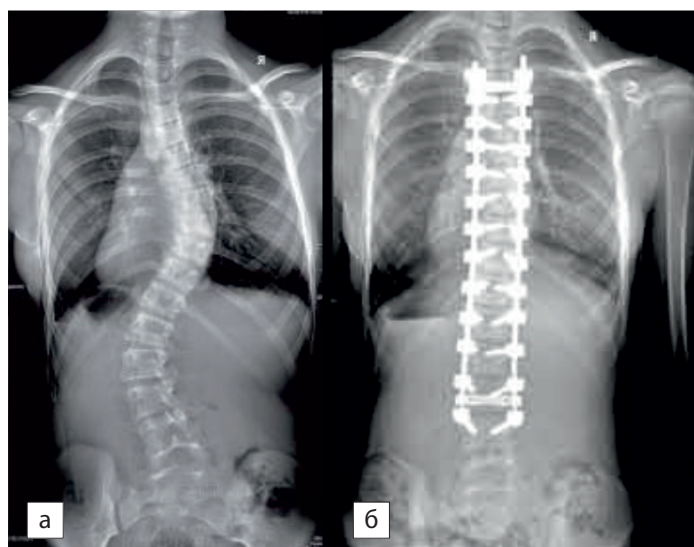
Идиопатический сколиоз характеризуется своеобразным течением и клинико-рентгенологическими признаками (рис. 2). В зависимости от угла деформации выделяют 4 степени заболевания [14]: I – 0–10°, II – 10–25°, III – 25–50°, IV – >50°. I степень сколиоза диагностируется по боковому искривлению в грудном отделе позвоночника, наблюдается асимметрия расположения углов лопаток и надплечий. II и III степени определяются по выраженному боковому искривлению позвоночника и формированию реберного горба. Появляется противоискривление в поясничном отделе, плоскость надплечий не совпадает с плоскостью таза. При IV степени сколиоза (рис. 2) грудная клетка деформирована, туловище смещено в сторону основной дуги искривления, дужки позвонков изменены настолько, что сложно установить их очертания. Прекращается рост тела в длину, происходит смещение внутренних органов.

Потенциал прогрессирования деформации оценивается на основе рентгенограмм с помощью теста Риссера. Стадии теста используются в качестве количественных критериев для определения ростковой активности позвоночника путем выраженности осификации апофизов гребней крыльев подвздошных костей. Классификация Риссера включает 6 стадий



**РИС. 1.**  
Тест Адамса у 15-летней девочки с правосторонним подростковым идиопатическим грудным сколиозом: а) пациентка стоит прямо: отмечаются умеренная асимметрия в талии и умеренный наклон плеч; б) пациентка наклоняется вперед: отмечается горб грудной клетки справа [13].

**FIG. 1.**  
Adams test in a 15-year-old girl with right-sided adolescent idiopathic thoracic scoliosis: a) the patient stands straight: there is a moderate asymmetry in the waist and a moderate inclination of the shoulders; b) the patient leans forward: there is a hump of the chest on the right [13].



**РИС. 2.**  
Рентгенограмма больной И., 11 лет. Диагноз: идиопатический неосложненный прогрессирующий компенсированный сколиоз IV степени (50°): а) до операции величина грудной сколиотической дуги 50°, б) после операции величина грудной сколиотической дуги 0° [15].

**FIG. 2.**  
Radiograph of patient I., 11 years old. Diagnosis: idiopathic uncomplicated progressive compensated scoliosis of the IV degree (50°): a) before the operation, the value of the thoracic scoliotic arch is 50°, b) after the operation, the value of the thoracic scoliotic arch is 0° [15].

окостенения (0-5), где 0 стадия – отсутствие зон оксификации апофизов подвздошных гребней, 5 стадия – полное слияние крыльев подвздошных костей с оксифицированными апофизами гребней [16].

#### ЛЕЧЕНИЕ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Идиопатический сколиоз является одним из самых тяжелых для лечения заболеваний позвоночника.



Первые попытки исправления деформации позвоночного столба предприняты еще в глубокой древности. В последующие столетия были предложены различные способы лечения: дыхательная гимнастика, бинтование грудной клетки, корсетолечение, принудительное вытяжение позвоночника и т.д. Развитие в XX веке хирургических методов лечения позволило впервые провести операцию пациентам с данной патологией. Вмешательство на передних отделах позвоночника с резекцией тел позвонков позволило исследовать структурные компоненты позвоночника морфологическими методами [12]. Несмотря на многовековое изучение вопроса лечения сколиоза до сих пор не разработано консервативного метода, который позволит предотвратить или остановить развитие сколиотической деформации. Только при I–II степени искривления консервативное лечение является эффективным [17]. В большом проценте случаев идиопатический сколиоз имеет тенденцию прогрессировать в периоды интенсивного роста [18]. При прогрессировании деформации даже соблюдение всех необходимых условий консервативного лечения не позволяет устранить искривление позвоночника. В 10–15% случаев формируется грубая патология, единственным методом лечения которой является хирургическая коррекция [19].

В последние годы проводится два основных типа операций при сколиотической болезни: операции с передним и задним доступом, во время которых на позвоночник больного устанавливаются металлоконструкции. При переднем доступе по время операции в определенных сегментах позвоночника удаляют межпозвоночные диски и ребро. В дальнейшем удаленное ребро в измельченном виде вводится в пространства между позвонками вместо дисков как собственный костный материал для фиксации. В корригируемые позвонки сбоку вводят шурупы или винты, между собой соединенные стержнем (рис. 2). Недостатком этой методики является вскрытие грудной и брюшной полостей. При операциях с задним доступом применяются различные системы металлических стержней. Стержни при помощи крючков прикрепляются к позвоночнику и растягивают его на больших участках. Задний спондилодез, проводимый при подростковом идиопатическом сколиозе, является одной из наиболее инвазивных хирургических процедур, выполняемых у детей и подростков. Спондилодез (обездвиживание смежных позвонков за счёт их сращения) из-за обширного хирургического разреза и массивной травмы тканей вызывает сильную послеоперационную боль [20]. Результатом операции является обездвиживание позвоночника и ограничение общей подвижности позвоночного аппарата [21].

Оперативное лечение сколиоза сопряжено со значительным риском различных осложнений. Хирургические осложнения, как правило, ниже, чем в хирургии деформации позвоночника у взрослых, но присутствуют. Послеоперационная неврологическая травма составляет 0,9%, респираторные ослож-

нения – 2,8%, сердечные – 0,8%, желудочно-кишечные – 2,7%, инфекционные – 0,5% [22].

## ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Вопрос происхождения идиопатического сколиоза уже на протяжении нескольких столетий является предметом многочисленных исследований, однако этиология и патогенез данной патологии не раскрыты до сих пор. Долгое время была неизвестна локализация процесса. Различные структуры, связанные с развитием позвоночника, были предложены в качестве причинных факторов болезни. В последующем было сформировано несколько этиологических теорий.

Множество предположений о происхождении сколиоза относится к нервно-мышечной теории. Проведены самые разнообразные исследования. Одни изыскания [23] не обнаружили каких-либо объективных результатов в поддержку предлагаемой теории. Другие работы подтвердили наличие мышечных аномалий, но не выявили конкретное местоположение или сторону [24]. Представленные исследования выявили нарушения при идиопатическом сколиозе периферических и паравертебральных мышц [25]. Последующий анализ показал, что отклонения подобного рода вторичны и возникают при прогрессировании деформации [26]. Противоречивые результаты получены по качественному и количественному содержанию протеогликанов, эластина и коллагена в межпозвоночных дисках при сколиозе. Большое значение придавалось изменениям в межпозвоночном диске. Предполагалось, что смещение пульпозного ядра, возникающее вследствие нарушения обмена в соединительной ткани, изменяет подвижность позвоночника и способствует его деформации [27]. В дальнейшем, приверженцы данной теории пришли к выводу, что обнаруженные изменения являются вторичными по отношению к деформации позвоночника [28].

Для объяснения неврологических нарушений (расстройство вестибулярного, постурального и проприоцептивного контроля [29]) при сколиотической болезни, в рамках нервной теории, разработана концепция сенсорного расстройства интеграции [30] и концепция развития нервной системы [31]. Исследованиями последних лет установлено, что вестибулярная асимметрия может являться причиной поздних морфологических, нейросенсорных и гормональных аномалий, которые наблюдаются при данной патологии [32]. Анализ работ, проведенный в 2015 году по данному направлению, позволил сделать заключение, что необходимы дополнительные исследования в этой области, несмотря на значительные доказательства, показывающие связь между идиопатическим сколиозом и вестибулярной дисфункцией [33].

В XX веке возникла теория «диспропорции нервно-костного роста» [34, 35]: у пациентов с диагнозом идиопатический сколиоз спинной мозг короче длины позвоночника [34, 36]. По мнению авторов

этой теории сколиотическая болезнь развивается в результате несопряженного роста спинного мозга и окружающего его костно-мышечного каркаса, когда возникает необходимость возместить излишки длины одного из компонентов системы [37]. Авторы теории считают, что в организме здорового ребенка рост спинного мозга и позвоночника должны быть синхронизированы. В то же время из морфологии и анатомии человека известно: спинной мозг короче позвоночного канала, в котором он расположен, а уровень межпозвоночных отверстий не совпадает с местом выхода соответствующих корешков спинномозговых нервов. При нормальном развитии процесс роста спинного мозга отстает от роста позвоночного канала [38]. Другими исследованиями показано [39] значительное увеличение длины позвоночного канала по сравнению с нормой при тяжелых формах идиопатического сколиоза, однако изменений в длине спинного мозга не обнаружено. В результате было высказано предположение, что полученные несоответствия являются следствием измененной геометрии лордосколиоза.

Несколько столетий назад была сформулирована и существует в настоящее время биомеханическая теория развития идиопатического сколиоза, основанная на принципе Гютера-Фолькмана: снижение давления на выпуклой стороне деформации выражается ускорением роста, в то время как увеличение давления на вогнутой стороне, приводит к замедлению роста [40]. Асимметричная нагрузка на позвоночник приводит к формированию искривления и нарушению роста. Модель, созданная для проверки данной гипотезы, позволила прийти к выводу, что биомеханическое воздействие в периоды роста приводит к прогрессированию деформации. Механические факторы в процессе роста, когда наблюдается наибольший риск прогрессирования, могут оказывать решающую роль [41]. В последние годы была сформулирована гипотеза дифференциального роста, согласно которой высокое внутридисковое давление и задержка мышечного созревания являются ключевыми механическими факторами в возникновении и развитии сколиотической деформации [42]. Приверженцы биомеханической теории заключили, что сколиоз – это механическая, вращательная декомпенсация позвоночника, которая начинается в поперечной плоскости [43]. Человеческий позвоночник склонен к такому типу декомпенсации из-за его уникальной, полностью вертикальной сагиттальной формы с поперечным плоскостным вращением.

Сколиоз является сложным заболеванием, и тенденция объединять в одну теорию всех пациентов с деформациями позвоночника, развивающимися по невыясненным причинам, может служить препятствием для решения проблемы этиологии и патогенеза [9]. В последние годы Burwell R.G. была разработана многофакторная теория формирования идиопатического сколиоза [44], основанная на результатах исследования уровня лептина при идиопатическом сколиозе [45]. Низкие уровни лептина (является ключевым фак-

тором в развитии центральной нервной системы) приводят к асинхронности нейро-костного роста. После того, как деформация позвоночника сформирована, биомеханические, гормональные или другие нарушения могут привести к прогрессированию заболевания [44]. В противовес Burwell R.G. ряд исследователей не связывают развитие сколиотической деформации с низким уровнем лептина, а рассматривают понижение содержания лептина как вторичный результат низкой мощности адипогенеза при сколиозе [46].

Таким образом, множество исследований посвящено изучению этиологического фактора идиопатического сколиоза. Сформулированные теории представляют эволюцию взглядов по исследованию причин данной патологии, но не отражают этио-патогенетического звена сколиотической болезни. Выявленные нарушения разных систем организма при идиопатическом сколиозе являются вторичными, возникающими вследствие формирования деформации позвоночника.

#### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЭТИОЛОГИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА

Несмотря на то, что в настоящее время до сих пор присутствуют приверженцы биомеханической, гормональной, многофакторной и других концепций развития идиопатического сколиоза, наибольшее количество сторонников имеет генетическая теория [28, 47, 48]. Согласно данной теории ключевую роль в возникновении и развитии сколиотической болезни играют генетические факторы [2, 49]. В 30-е годы XX века были предприняты первые попытки изучения наследственной природы деформаций позвоночника. В последующие годы исследования проводили по нескольким направлениям: анализ родословных детей со сколиозом и их родственников, изучение близнецов т.д. Первые исследования были проведены на больших популяционных выборках с участием близнецов. В результате была установлена генетическая природа идиопатического сколиоза [50]. В дальнейшем подтвердился семейный характер сколиотической болезни [51]. Последующие исследования установили наследование сколиоза по женской линии: при диагностировании у женщин сколиотической деформации  $\geq 15^\circ$  у их дочерей наследуемость искривления позвоночника составляла 27% [52]. В семьях пациентов с диагнозом идиопатический сколиоз частота распространения данной патологии выше, чем в общей популяции. У родственников первой степени родства сколиотическая деформация развивалась в 11% случаев, у второй и третьей степени родства в 2,4 и 1,4% случаев, соответственно [53].

В 2006 году на основании базы данных о 21 млн. рождений, смертей и браков, было проведено крупное статистически обоснованное исследование, которое подтвердило наследственную природу идиопатического сколиоза [54]. В последующем определили, что наследуемость искривления позвоночника приближается к 38% [55]. Риск формирования патологии у ребенка

увеличивается в 1,5, если у матери детектирована деформация позвоночного столба [56]. Результаты относительно точных способов наследования в настоящее время неоднозначны.

В последние десятилетия исследование наследственной основы сколиотической болезни проводится по нескольким направлениям: полногеномные исследования и анализ генов-кандидатов. В каждом направлении осуществляется анализ сцепления или проводится ассоциативное исследование.

### ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ

Выбор генов-кандидатов, играющих главную роль в этиологии сколиотической болезни, основывается на факторах, связанных с развитием позвоночника или исходит из данных, полученных в предшествующих исследованиях и экспериментах. Выделяют 4 категории генов, которые могут приводить к искривлению позвоночного столба: метаболизм костной ткани, структура соединительной ткани, рост и половое созревание, сигнальный путь мелатонина.

*Гены, участвующие в формировании кости и костном метаболизме* были протестированы на ассоциацию со сколиотической болезнью. Показано отсутствие связи между данной патологией и геном  *BMP4*, регулирующим процесс образования хряща и кости [57]. Положительную ассоциацию с предрасположенностью к двойному искривлению позвоночника выявили полиморфизмы гена  *CALM1*, кодирующего кальций-зависимый белок [58]. Низкая костная масса и остеопения при сколиотической болезни обусловили исследование генов, потенциально связанных с остеопорозом. Обнаружена ассоциация гена остеопротегерина ( *OPG*) с низкой минеральной плотностью костной ткани у пациентов с рассматриваемым заболеванием [59]. Выявленная ранее связь гена интерлейкин-6 ( *IL-6*) с предрасположенностью к искривлению не подтвердилась на больших когортах [57]. В паравертебральных мышцах и крови пациентов с деформациями позвоночника установлен альтернативный сплайсинг мРНК гена рецептора витамина D ( *VDR*) [60]. Исследования последних лет выявили, что полиморфизм  *BsmI* гена  *VDR* связан с восприимчивостью к идиопатическому сколиозу в общей и азиатской популяциях, в то время как полиморфизм  *ApaI*  *VDR* играет ключевую роль в развитии сколиоза только в азиатских популяциях [61]. Таким образом, поскольку ряд исследований показал связь между формированием деформации позвоночника и генами, участвующими в костном метаболизме, полученные в малых группах результаты должны быть подтверждены на больших выборках.

Ассоциация идиопатического сколиоза с генами, кодирующими белки соединительной ткани, анализируется уже несколько десятков лет. Показано отсутствие ассоциации генов коллагена I типа ( *COL1A1*,  *COL1A2*), коллагена II типа ( *COL2A1*), эластина ( *ELN*), фибриллина ( *FBN1*) и агрекана ( *ACAN*) [33] с формированием пато-

логии позвоночника. Аналогичные результаты получены по гену матрилин 1 ( *MATN1*), кодирующему неколлагеновый белок хрящевой ткани: положительная ассоциация на небольшой выборке, не подтвердилась на более крупной когорте [62]. Не обнаружена связь рассматриваемого заболевания с генами, кодирующими ферменты лизил-оксидазы, принимающими участие в моделировании эластина и коллагена [63]. Не показал ассоциации с идиопатическим сколиозом и ген  *DPP9*, кодирующий протеазу, которая участвует в миграции, адгезии и апоптозе клеток [64]. Неоднозначные результаты получены по исследованию матричных металлопротеиназ ( *MMP*), регулирующих ремоделирование внеклеточного матрикса и их тканевых ингибиторов ( *TIMPs*). Корреляция сколиоза с геном  *MMP3* на большой когорте не подтвердилась [65]. Однако со степенью грудной деформации был ассоциирован полиморфизм промотора гена  *TIMP2* при отрицательной связи с тяжестью деформации в поясничном отделе позвоночника при сколиотической болезни [66]. Таким образом, большинство проведенных исследований не показало ассоциации генов, кодирующих белки соединительной ткани с идиопатическим сколиозом.

*Рост и половое созревание.* На ассоциацию со сколиозом были проанализированы гены, определяющие регуляцию андрогенной и соматотропной осей из-за того, что заболевание проявляется в периоды роста. Ген  *CYP17*, определяющий синтез андрогенов, не выявил связи со сколиотической болезнью [67]. Анализ ассоциаций других рецепторов эстрогена показал противоречивые результаты. В нескольких исследованиях рассмотрены полиморфные участки  *PvuII* и  *XbaI* гена  *ESR1*. В результате обнаружена ассоциация  *XbaI* с нарушениями роста, прогрессированием и предрасположенностью к формированию деформации позвоночника [68]. Связь полиморфного участка  *PvuII* с идиопатическим сколиозом не подтвердилась на больших когортах [69]. На крупной выборке показано отсутствие ассоциации гена  *ESR2* с предрасположенностью к развитию деформации позвоночника [69]. Новой рецептор эстрогена, сопряженного с G-белком ( *GPER*), был ассоциирован с тяжестью сколиотической болезни [70]. Исследование генов, определяющих процесс роста, выявило отсутствие ассоциации генов  *IGF1* [71] и  *GHR* (рецептор гормона роста) [72] с данной патологией. Таким образом, большинством исследований показано отсутствие ассоциации идиопатического сколиоза с генами, регулирующими половое созревание и рост.

При идиопатическом сколиозе исследованы компоненты  *сигнального пути мелатонина*, поскольку недостаток данного гормона у крыс и кур приводил к патологии позвоночника, сходной со сколиотической болезнью у человека [73]. Обследование пациентов со сколиозом не выявило дефицита секреции мелатонина [74]. Изучение генетической основы формирования деформации позвоночника позволило проанализировать другие компоненты сигнального пути мелатонина.



Обнаружено отсутствие связи идиопатического сколиоза с генами, кодирующими рецепторы мелатонина 1A (*MTNR1A*) и 1B (*MTNR1B*) [75], а также с полиморфизмом промотора rs4753426 *MTNR1B* [76]. На большой когорте не подтверждена ассоциация сколиоза с геном *TPH1*, который кодирует фермент, участвующий в биосинтезе предшественника мелатонина (серотонина) [75]. Таким образом, в современной литературе не представлено убедительных данных о влиянии мелатонина на развитие идиопатического сколиоза.

Анализ литературных данных по ассоциации генов-кандидатов с развитием искривления позвоночного столба при сколиозе показал противоречивые и неоднозначные результаты. Большинство представленных данных необходимо реплицировать на крупных выборках, поскольку значительная часть исследований проведена на малых когортах [2].

### ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ

За последние десятилетия удалось провести лишь несколько полногеномных исследований ассоциаций и сцепления. Анализ связей в хромосомных областях определил локусы 10q24.31, 9p22.2, 6q24.1 и др., ассоциированные с предрасположенностью к идиопатическому сколиозу [47,77]. Представлены локусы, связанные с развитием сколиотической болезни в нескольких этнических группах (например, локус rs11190870 гена *LBX1*) [78]. Полногеномными исследованиями ассоциаций генотипированы сотни тысяч *SNPs* (точечные нуклеотидные полиморфизмы) в разных генах: *MTNR1A*, *TPH1*, *ESR1* [68] и др. Изучение генов-кандидатов и проведение полногеномных исследований позволило высказать предположение, что в формировании деформации позвоночника существует связь между разными генами: рецепторы эстрогена 1 и 2 (*ESR1*, *ESR2*), фактор роста бета 1 (*TGFB1*), интерлейкин-6 (*IL-6*), инсулиноподобный ростовой фактор 1 (*IGF1*) и рецептор витамина D (*VDR*). Представленные результаты являются предварительными, необходимы дальнейшие более расширенные и глубокие исследования [79].

Таким образом, генетические исследования позволили выявить в геноме человека отдельные участки, ассоциированные с идиопатическим сколиозом. Большинство изысканий не показало повторяемости результатов. Идентифицированные *SNPs* и локусы – не этиологический фактор развития сколиотической болезни, а маркеры для определения генов, которые могут приводить к формированию данной патологии. В проведенных исследованиях невозможно определить первичными или вторичными являются выявленные ассоциации.

### НЕДОСТАТКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучению генетической основы сколиотической болезни посвящено огромное количество работ, однако этиологический фактор данной патологии до сих пор не определен. В процессе работе исследовате-

ли сталкиваются с множеством проблем и недостатков: генетическая и фенотипическая гетерогенность сколиоза, неоднозначно определенный фенотип, не адекватный размер выборки, недостаточно мощные репликативные исследования, неправильно подобранный контроль и т.д. [2]. Свои ограничения имеет и каждое направление в генетических исследованиях. Для широко-геномных изысканий это огромный объем данных, требующих длительного биоинформационного анализа, и дороговизна. Изучение генов-кандидатов имеет узкую направленность, ограничено конкретной гипотезой и не учитывает новые гены [78]. Большинство исследований проведено на отдельных популяциях, чаще всего азиатских, что является препятствием для обобщаемости результатов, поскольку популяции из разных регионов мира характеризуются своими генетическими маркерами предрасположенности к сколиозам. Для изучения ассоциаций нужны исследования, включающие тысячи случаев, в то время как в современной научной литературе представлено лишь несколько работ, охватывающих более 1000 пациентов [80]. Значительным недостатком для проведения генетических исследований является использованием образцов ДНК пациентов с идиопатическим сколиозом, когда не рассматриваются регуляторные механизмы в области локализации патологического процесса. В литературе представлены лишь отдельные работы по определению экспрессии единичных генов [81], а также профили экспрессии генов в месте патологии при сколиотической болезни [82].

Главной проблемой при идентификации причин сколиоза является отсутствие экспериментальной модели, которая даст возможность исследовать биологические и генетические механизмы развития деформации позвоночника. В качестве модели для изучения сколиоза были предложены рыбки гуппи, поскольку предполагается, что на позвоночник человека и гуппи действуют подобные биомеханические силы [83]. Отдельные последовательности генов, регулирующих дифференцировку остеобластов и хондроцитов у людей, имеют соответствия последовательностям у рыб [84]. В качестве экспериментальной модели в последние годы активно исследуются мутанты зебрафиш. Показано, что причиной деформации у зебрафиш является сверхэкспрессия гена *LBX1*, ассоциированная с идиопатическим сколиозом у человека [85]. Модель сколиотической деформации на рыбах имеет значительные ограничения, как и моделирование на четвероногих млекопитающих, у которых центр тяжести и строение позвоночника отличны от человека. Создание модели сколиоза на двуногих животных позволит преодолеть подобные ограничения и описать процессы развития деформации позвоночника, характерные для человеческого организма. В связи с этим перспективным представляется создание модели идиопатического сколиоза на курином эмбрионе путем ингибирования экспрессии *PAX3* гена [86]. Многолетние исследования деформаций позвоночника в Новосибирском НИИТО позволили сформулиро-



вать гипотезу о роли клеток нервного гребня в формировании идиопатического сколиоза. По мнению Zaydman A.M. et al. этиологическим фактором идиопатического сколиоза является эктопическая локализация в пластинках роста тел позвонков клеток, производных нервного гребня. Рассматриваемые клетки генетически не детерминированы к хондрогенной дифференцировке и к процессу роста [87], что в раннем эмбриогенезе выражается нарушением морфогенеза позвоночника, а в постнатальном периоде реализуется в сколиотическую болезнь.

Ряд исследователей пришли к выводу, что формирование деформации позвоночника может быть обусловлено не одной причиной, а детерминировано взаимодействием нескольких причин [88]. Объединения генетических локусов, ассоциированных со сколиозом в конкретных семейных родах, позволили сделать вывод о многофакторном развитии идиопатического сколиоза на генетической основе [89], зависящем от факторов окружающей среды.

### **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Изучение роли экологических факторов в развитии деформации позвоночника обусловлено тем, что даже у монозиготных близнецов наблюдается фенотипическая изменчивость, которая может быть результатом эпигенетических различий, накапливающихся со временем [90]. Эпигенетика – наследуемые изменения в экспрессии отдельных генов без модификации базовой последовательности ДНК [91]. Считается, что эпигенетические изменения могут быть частью нормального развития, а также происходить под влиянием окружающей среды [92]. Таким образом, не только генетическая предрасположенность, но и эпигенетика, обусловленная факторами внешней среды (питание, вирусная нагрузка, лекарства, физической активности), может способствовать развитию идиопатического сколиоза. Все большее количество доказательств указывает на то, что генетико-экологическое взаимодействие является ключевым элементом, который следует учитывать в этиопатогенезе сколиотической болезни [16]. Генетические исследования последних лет подтверждают, что подростковый идиопатический сколиоз является полигенным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия нескольких локусов генов и факторов окружающей среды. Тем не менее, генетическая гетерогенность, по-прежнему, является препятствием для того, чтобы сделать четкие выводы о генетической основе идиопатического сколиоза [16, 49].

### **РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА**

В последние годы возросла заинтересованность исследователей к разработке методов ранней диагностики искривления позвоночника. Определены маркеры, позволяющие прогнозировать с точностью

до 90% прогрессирование деформации [93] и выявлять генетическую предрасположенность к развитию тяжелых форм идиопатического сколиоза [94]. По мнению авторов, диагностические системы по идентификации генетических маркеров прогнозируют риски развития болезни и особенности ее протекания гораздо точнее, чем используемые классические методы [95]. Разработанные молекулярно-генетические тесты на основе ДНК-микрочипов дают возможность определять наследственную предрасположенность к сколиозу и выявлять пациентов с начальными стадиями искривления позвоночника, которые могут перейти в более тяжелые деформации, требующие хирургического вмешательства. Исследование проводится на образце слюны пациента, образец тестируется на 53 маркера, коррелированных со сколиозом [96]. Микрочип одновременно анализирует все помещенные на него маркеры и позволяет получать более полную информацию об имеющихся у человека наследственных мутациях. Идентификация молекулярных мишеней, ответственных за развитие сколиотической деформации, в будущем даст возможность осуществлять более раннюю диагностику, разработку инновационных персонализированных планов лечения данной категории пациентов и проводить медикаментозное лечение начальных стадий сколиоза на основе использования новых фармакологических методов [16, 80].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ данных литературы показал, что во всем мире проводятся исследования по поиску этиологического фактора идиопатического сколиоза. На протяжении нескольких десятилетий изучается влияние гормональных, нейромиогенных, дистрофических и других факторов на развитие сколиотической деформации. С каждым годом растет число работ, направленных на поиск генов, каким-либо образом связанных с формированием искривления позвоночника. Проведены полногеномные исследования на тысячах пациентов, генотипированы сотни *SNPs* и секвенировано множество локусов. Однако ответа на вопрос, что может являться причиной заболевания, не найдено, несмотря на использование самых современных генетических методов и всестороннюю методологическую составляющую. Вопросы этиологии и патогенеза еще не нашли однозначного ответа в силу противоречивости полученных результатов. Ни одна из теорий этиопатогенеза не имеет четкого подтверждения. Большинство исследований показывают вторичные нарушения, освещающие отдельные звенья в сложной цепочке процесса развития деформации позвоночника. Первопричина возникновения данной патологии остается не ясна. Синтез генетических, экспериментальных, биомеханических и эпигенетических исследований поможет создать целостную картину и расширить представление о природе идиопатического сколиоза. Огромная надежда возлагается на экспериментальное моделирование сколиотической деформации с участием клеток нервного гребня в гистогенезе позвоночника.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование**

Бюджетное финансирование осуществлялось в рамках выполнения поискового экспериментального исследования на тему: «Создание экспериментальной модели идиопатического сколиоза на курином эмбрионе путем ингибирования PAX3 гена липофильными интерферирующими siРНК».

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kouwenhoven JW, Castelein R. The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review of the Literature. *Spine*. 2008; 33 (26): 2898–2908. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181891751
2. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012; 21 (10): 1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6
3. Kotwicki T, Durmala J, Czaprowski D, Glowacki M, Kolban M, Snela S, et al. Conservative management of idiopathic scoliosis – guidelines based on SOSORT 2006 consensus. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11 (5): 379–395
4. Tarrant RC, Queally JM, Moore DP, Kiely PJ. Prevalence and impact of low body mass index on outcomes in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72 (11): 1463–1484. doi: 10.1038/s41430-018-0095-0
5. Normand E, Franca A, Marcil V. Nutrition and physical activity level of adolescents with idiopathic scoliosis: a narrative review. *The Spine Journal.* 2020; 20 (5): 785–799. doi.org/10.1016/j.spinee.2019.11.012
6. Yagci G, Karatel M, Yakut Y. Body Awareness and its Relation to Quality of Life in Individuals with Idiopathic Scoliosis. *Percept Mot Skills.* 2020; 127 (5): 841–857. doi: 10.1177/0031512520924945
7. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. USPSTF Evidence Review: Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *JAMA.* 2018; 319 (2): 173–187. doi:10.1001/jama.2017.11669
8. Sharma S, Gao X, Londono D, Devroy SE, Mauldin KN, Frankel JT, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (7): 1456–1466. doi: 10.1093/hmg/ddq571
9. Fadzani M, Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and Present. *The Open Orthopaedics Journal.* 2017; 11 (9): 1466–1489. doi:10.2174/1874325001711011466
10. Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop.* 2006; (443): 248–259. doi: 10.1097/01.blo.0000198725.54891.73
11. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis.* 2012; 7 (3): 3. doi.org/10.1186/1748-7161-7-3
12. Зайдман А.М. Что же такое идиопатический сколиоз? *Хирургия позвоночника.* 2016; 13 (4): 104–110. doi.org/10.14531/ss2016.4.104–110
13. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic Scoliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (49): 875–883. doi: 10.3238/arztebl.2010.0875
14. Чаклин В.Д. От эксперимента к клинической хирургии и ортопедии позвоночника. *Ортопедия, травматология*

*и протезирование.* 1962; (5): 3–8

15. Михайловский М.В., Садовой М.А., Новиков В.В., Васюра А.С., Садовая Т.Н., Удалова И.Г. Современная концепция раннего выявления и лечения идиопатического сколиоза. *Хирургия позвоночника.* 2015; 12 (3): 13–18. doi.org/10.14531/ss2015.3.13–18
16. Perez-Machado G, Berenguer-Pascual E, Bovea-Marco M, Rubio-Belmar PA, Garcia-Lopez E, Garzon MJ, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020; (140): 115563. doi.org/10.1016/j.bone.2020.115563
17. Good CR. The Genetic Basis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of The Spinal Research Foundation.* 2009; 4 (1): 13–17. Доступно на: <https://studylib.net/doc/8650381/the-genetic-basis-of-adolescent-idiopathic-scoliosis>. [Дата доступа: 01.05.2021]
18. Di Felice F, Zaina F, Donzelli S, Negrini S. The Natural History of Idiopathic Scoliosis During Growth. A Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2018; 97 (5): 346–356. doi: 10.1097/PHM.0000000000000861
19. Jada A, Mackel CE, Hwang SW, Samdani AF, Stephen JH, Bennett JT, et al. Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: A review. *Neurosurgical Focus.* 2017; 43 (4): E2 doi.org/10.3171/2017.7.FOCUS17297
20. Perry M, Starkweather A, Baumbauer K, Young E. Factors Leading to Persistent Postsurgical Pain in Adolescents Undergoing Spinal Fusion: An Integrative Literature Review. *Journal of Pediatric Nursing.* 2018; (38): 74–80. doi.org/10.1016/j.pedn.2017.10.013
21. Seki H, Ideno S, Ishihara T, Watanabe K, Matsumoto M, Morisaki H. Postoperative pain management in patients undergoing posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a narrative review. *eCollection.* 2018; 12 (13): 17. doi: 10.1186/s13013-018-0165-z
22. Menger RP, Sin AH. Adolescent and Idiopathic Scoliosis. [Updated 2020 Aug 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.-Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763083/>. [Дата доступа: 01.05.2021]
23. James JI, Lloyd-Roberts GC, Pilcher MF. Infantile structural scoliosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1959; (41B): 719–735. doi: 10.1302/0301-620X.41B4.719
24. Spencer GS, Zorab PA. Spinal muscle in scoliosis. Comparison of normal and scoliotic rabbits. *J Neurol Sci.* 1976; 30 (2–3): 405–410. doi.org/10.1016/0022-510X(76)90143-X
25. Yarom R, Robin GC. Studies of spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine.* 1979; 4 (1): 12–21. doi: 10.1097/00007632-197901000-00003
26. Zetterberg C, Aniansson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1983; 8 (5): 457–462. doi: 10.1097/00007632-198307000-00003
27. Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. Сколиоз: монография. *Медицина;* 1981: 272
28. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res.* 1996; 14 (6): 994–999. doi: 10.1002/jor.1100140621
29. Shi L, Wang D, Chu WCW, Burwell RG, Freeman BJC, Heng PA, et al. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (7): 1302–1307. doi: 10.3174/ajnr.A1577
30. Burwell RG, Freeman BJC, Dangerfield PH, Aujla RK, Cole AA, Kirby AS, et al. Etiologic theories of idiopathic scoliosis:

neurodevelopmental concept of maturational delay of the CNS body schema ("body-in-the-brain"). *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 72–79

31. Beaulieu M, Toulotte C, Gatto L, Rivard CH, Teasdale N, Simoneau M, et al. Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression. *Eur Spine J.* 2009; 18 (1): 38–44. doi: 10.1007/s00586-008-0831-6

32. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint MA, Mallet JF, et al. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0131120. doi: 10.1371/journal.pone.0131120

33. Hawasli AH, Hullar TE, Dorward IG. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *European spine journal: Official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* 2015; 24 (2): 227–233. doi.org/10.1007/s00586-014-3701-4

34. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J.* 2001; 10 (6): 473–481. doi: 10.1007/s005860100311

35. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJ. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform.* 2008; (135): 3–52

36. Дудин М.Г., Михайловский М.В., Садовой М.А., Пинчук Д.Ю., Фомичев Н.Г. Идиопатический сколиоз: кто виноват и что делать? *Хирургия позвоночника.* 2014; (2): 8–20. doi.org/10.14531/ss2014.2.8–20

37. Дудин М.Г., Пинчук Д.Ю., Михайловский М.В. Сколиоз: вопросы и ответы. *Учебное пособие. Спб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова;* 2019: 124

38. Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека. *Учебник для ВУЗов в 2-х томах, 8-е издание. СПб.: СпецЛит;* 2013: (1): 567, (2): 456

39. Chu WCW, Man GCW, Lam WWM, Yeung BHY, Chau WW, Ng BKW, Lam TP, Lee K, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2008; 33 (6): 673–680. doi.org/10.1097/BRS.0b013e318166aa58

40. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2 (3): 277–280

41. Stokes IA, Burwell RG, Dangerfield PH. Biomechanical spinal growth modulation and progressive adolescent scoliosis—a test of the 'vicious cycle' pathogenetic hypothesis: Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis.* 2006; (1): 16. doi.org/10.1186/1748-7161-1-16

42. Smit TH. Adolescent idiopathic scoliosis: The mechanobiology of differential growth. *JOR Spine.* 2020; 3 (4): e1115. doi.org/10.1002/jsp2.1115

43. Castelein RM, Pasha S, Cheng JC, Dubouset J. Idiopathic Scoliosis as a Rotatory Decompensation of the Spine. *J Bone Miner Res.* 2020; 35 (10): 1850–1857. doi: 10.1002/jbmr.4137

44. Burwell RG, Clark EM, Dangerfield PH, Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): A multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016; 11: 8. doi.org/10.1186/s13013-016-0063-1

45. Liu Z, Tam EMS, Sun GQ, Lam TP, Zhu ZZ, Sun X, et al. Abnormal leptin bioavailability in adolescent idiopathic scoliosis: An important new finding. *Spine.* 2012; 37 (7): 599–604. doi.org/10.1097/BRS.0b013e318227dd0c

46. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang L, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to leptin in adolescent idiopathic scoliosis. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36648. doi: 10.1371/journal.pone.0036648

47. Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, Wu WF, 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 Musculoskeletal Disorders.* 2012; (13): 181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181

48. Fendri K, Patten SA, Kaufman GN, Zaouter C, Parent S, Grimard G, et al. Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Eur Spine J.* 2013; 22 (6): 1300–1311. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2

49. Latalski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latalska M, Kröber M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; (137): 1327–1333. doi: 10.1007/s00402-017-2756-1

50. Carr AJ. Adolescent idiopathic scoliosis in identical twins. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72 (6): 1077. doi: 10.1302/0301-620X.72B6.2246294

51. Riseborough EJ, Wynne-Davies RA. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am.* 1973; 55 (5): 974–982

52. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 126: 17–25

53. Roaf R. The treatment of progressive scoliosis by unilateral growth-arrest. *J Bone Jt Surg [Br].* 1963; 45 (4): 637–651

54. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine.* 2006; 31 (6): 679–681. doi: 10.1097/01.brs.0000202527.25356.90

55. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J.* 2012; 21 (6): 1069–1074. doi.org/10.1007/s00586-011-2074-1

56. Watanabe K, Michikawa T, Yonezawa I, Takaso M, Minami S, Soshi S, et al. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (4): 284–94. doi.org/10.2106/JBJS.16.00459

57. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, Szecsenyi A, Almos PZ, Rasko I, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (2): 123–130. doi: 10.1097/BRS.0b013e318a511b0e

58. Zhao D, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Wu ZH. Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor-a gene. *Orthop Surg.* 2009; 1 (3): 222–230. doi: 10.1111/j.1757-7861.2009.00038.x

59. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009; 18 (12): 1936–1940. doi: 10.1007/s00586-009-1145-z

60. Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; (13): 259. doi: 10.1186/1471-2474-13-259

61. Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, et al. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410 and Apal rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97:2 (e9627). doi.org/10.1097/MD.0000000000009627

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



63. McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, Wise CA, Morcuende JA, Morgan TM, et al. Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet.* 2011; (12): 92. doi: 10.1186/1471-2350-12-92
64. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J.* 2008; 84 (995): 498–501. doi: 10.1136/pgmj.2007.066639
65. Liu Z, Tang NL, Cao XB, Liu WJ, Qiu XS, Cheng JC, et al. 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).* 2010; 35 (18): 1701–1705. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c6ba13
66. Jiang J, Qian B, Mao S, Zhao Q, Qiu X, Liu Z, et al. A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37 (1): 41–47. doi: 10.1097/BRS.0b013e31820e71e3
67. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Takaso M, Otsuka Y, Kitahara H, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2002; (91): 90–96
68. Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31 (10): 1131–1136. doi: 10.1097/01.brs.0000216603.91330.6f
69. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, et al. Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res.* 2010; 29 (6): 834–837. doi: 10.1002/jor.21322
70. Peng Y, Liang G, Pei Y, Ye W, Liang A, Su P. Genomic polymorphisms of G-Protein Estrogen Receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop.* 2011; doi: 10.1007/s00264-011-1374-8
71. Yeung HY, Tang NL, Lee KM, Ng BK, Hung VW, Kwok R, et al. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 18–24
72. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics.* 2009; 32 (6): 411. doi: 10.3928/01477447-20090511-08
73. Machida M, Dubouset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77 (1): 134–138
74. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J.* 2011; 20 (1): 68–74. doi: 10.1007/s00586-011-1750-5
75. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (1): 37–40. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e8755b
76. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, Dobbs MB, Miller NH, Wise C, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 2010; 30 (6): 539–543. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181e7902c
77. Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun.* 2019; 10 (3685). doi.org/10.1038/s41467-019-11596-w
78. Grauers A, Wang J, Einarsdottir E, Simony A, Danielsson A, Akesson K, et al. Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. *Spine J.* 2015; 15 (10): 2239–2246. doi: 10.1016/j.spinee.2015.05.013
79. Wang W, Ma J, Li SY, Wu X, Hu B, Wang X, et al. Advance on genetic mechanism of adolescent idiopathic scoliosis and genetic relationship map. *Zhongguo Gu Shang.* 2015; 28 (9): 854–860
80. Maqsood A, Frome DK, Gibly RF, Larson JE, Patel NM, Sarwark JF. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *Journal of Orthopaedics.* 2020; (21): 421–426. doi.org/10.1016/j.jor.2020.08.005
81. Wang S, Qiu Y, Ma Z, Xia C, Zhu F, Zhu Z. Expression of Runx<sup>2</sup> and Type X Collagen in Vertebral Growth Plate of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal Connective Tissue Research.* 2010; 51 (3): 188–196. doi.org/10.3109/03008200903215590
82. Zaydman AM, Strokova EL, Stepanova AO, Laktionov PP, Shevchenko AI, Subbotin VM. A New Look at Causal Factors of Idiopathic Scoliosis: Altered Expression of Genes Controlling Chondroitin Sulfate Sulfation and Corresponding Changes in Protein Synthesis in Vertebral Body Growth Plates. *International Journal of Medical Sciences.* 2019; 16 (2): 221–230. doi: 10.7150/ijms.29312
83. Gorman KF, Breden F. Teleosts as models for human vertebral stability and deformity. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2007; 145 (1): 28–38. doi: 10.1016/j.cbpc.2006.10.004
84. Bobynd JD, Little DG, Gray R, Schindeler A. Animal models of scoliosis. *J Orthop Res.* 2015; 33 (4): 458–67. doi.org/10.1002/jor.22797
85. Guo L, Yamashita H, Kou I, Takimoto A, Meguro-Horike M, Horike S, et al. Functional investigation of a non-coding 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.org/10.1371/journal.pgen.1005802
86. Zaydman AM, Strokova EL, Pahomova NY, Gusev AF, Mikhaylovskiy MV, Shevchenko AI, et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Medical Hypotheses.* 2021; 151 (110585). doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110585
87. Zaydman AM, Strokova EL, Kiseleva EV, Suldina LA, Strunov AA, Shevchenko AI, et al. A New Look at Etiological Factors of Idiopathic Scoliosis: Neural Crest Cells. *International Journal of Medical Sciences.* 2018; 15 (5): 436–446. doi: 10.7150/ijms.22894
88. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA, et al. Current concepts review: etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82 (8): 1157–1168. doi: 10.2106/00004623-200008000-00014
89. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Spinal Disorders.* 2018; 13 (1): doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8
90. Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, et al. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: A study of extended families in Utah. *Am J Med Genet A.* 2010; 152 A (50): 1178–1188. doi.org/10.1002/ajmg.a.33145



91. Silaharoglu A, Stenvang J. MicroRNAs, epigenetics and disease. *Essays Biochem.* 2010; 48 (1): 165–185. doi.org/10.1042/bse0480165

92. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship. *J Appl Physiol.* 2010; 109 (1): 243–251. doi.org/10.1152/jappphysiol.00068.2010

93. Braun JT. Twelve DNA markers accurately assess risk of progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007; 2 (1): 41. doi:10.1186/1748-7161-2-S1-S41

94. Danielsson AJ, Hasselius R, Ohlil A, Nachemson AL. A prospective study of brace treatment versus observation alone in adolescent idiopathic scoliosis: A follow-up mean of 16 years after maturity. *Spine.* 2007; 32 (20): 2198–2207. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b851f

95. Roye BD, Wright ML, Williams BA, Matsumoto H, Corona J, Hyman JE, et al. Does ScolioScore provide more information than traditional clinical estimates of curve progression? *Spine.* 2012; 37 (25): 2099–2103. doi: 10.1097/BRS.0b013e31825eb605

96. Mo F, Cunningham ME. Pediatric scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011; 4 (4): 175–182. doi: 10.1007/s12178-011-9100-0

## REFERENCES

1. Kouwenhoven JW, Castelein R. The Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review of the Literature. *Spine.* 2008; 33 (26): 2898–2908. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181891751

2. Gorman KF, Julien C, Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012; 21 (10): 1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6

3. Kotwicki T, Durmała J, Czaprowski D, Głowacki M, Kołban M, Snela S, et al. management of idiopathic scoliosis – guidelines based on SOSORT 2006 consensus. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2009; 11 (5): 379–395

4. Tarrant RC, Queally JM, Moore DP, Kiely P J. Prevalence and impact of low body mass index on outcomes in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72 (11): 1463–1484. doi: 10.1038/s41430-018-0095-0

5. Normand E, Franco A, Marcil V. Nutrition and physical activity level of adolescents with idiopathic scoliosis: a narrative review. *The Spine Journal.* 2020; 20 (5): 785–799. doi.org/10.1016/j.spinee.2019.11.012

6. Yagci G, Karatel M, Yakut Y. Body Awareness and its Relation to Quality of Life in Individuals with Idiopathic Scoliosis. *Percept Mot Skills.* 2020; 127 (5): 841–857. doi: 10.1177/0031512520924945

7. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. USPSTF Evidence Review: Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *JAMA.* 2018; 319 (2): 173–187. doi: 10.1001/jama.2017.11669

8. Sharma S, Gao X, Londono D, Devroy SE, Mauldin KN, Frankel JT, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggests candidate susceptibility genes. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (7): 1456–1466. doi: 10.1093/hmg/ddq571

9. Fadzani M, Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and Present. *The Open Orthopaedics Journal.* 2017; 11 (9): 1466–1489. doi: 10.2174/1874325001711011466

10. Lonstein JE. Scoliosis: surgical versus nonsurgical treatment. *Clin Orthop.* 2006; (443): 248–59. doi: 10.1097/01.blo.0000198725.54891.73

11. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. SOSORT guidelines: Orthopaedic and

rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis.* 2012; 7 (3): 3. doi.org/10.1186/1748-7161-7-3

12. Zaidman AM. What is idiopathic scoliosis? *Spinal surgery.* 2016; 13 (4): 104–110. doi.org/10.14531/ss2016.4.104-110 (In Russian)

13. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic Scoliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (49): 875–883. doi: 10.3238/arztebl.2010.0875

14. Chacklin VD. From experiment to clinical surgery and orthopedics of the spine. *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* 1962; (5): 3–8 (In Russian)

15. Mikhailovsky MV, Sadovoy MA, Novikov VV, Vasyura AS, Sadovaya TN, Udalova IG. Modern concept of early detection and treatment of idiopathic scoliosis. *Spinal surgery.* 2015; 12 (3): 13–18. doi.org/10.14531/ss2015.3.13-18 (In Russian)

16. Perez-Machado G, Berenguer-Pascual E, Bovea-Marco M, Rubio-Belmar PA, Garcia-Lopez E, Garzon MJ, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020; (140): 115563. doi.org/10.1016/j.bone.2020.115563

17. Good CR. The Genetic Basis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of The Spinal Research Foundation.* 2009; 4 (1): 13–17. Available at: <https://studylib.net/doc/8650381/the-genetic-basis-of-adolescent-idiopathic-scoliosis>. [date of access: 1 May, 2021]

18. Di Felice F, Zaina F, Donzelli S, Negrini S. The Natural History of Idiopathic Scoliosis During Growth. A Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2018; 97 (5): 346–356. doi: 10.1097/PHM.0000000000000861

19. Jada A, Mackel CE, Hwang SW, Samdani AF, Stephen JH, Bennett JT, et al. Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: A review. *Neurosurgical Focus.* 2017; 43 (4): E2. doi.org/10.3171/2017.7.FOCUS17297

20. Perry M, Starkweather A, Baumbauer K, Young E. Factors Leading to Persistent Postsurgical Pain in Adolescents Undergoing Spinal Fusion: An Integrative Literature Review. *Journal of Pediatric Nursing.* 2018; (38): 74–80. doi.org/10.1016/j.pedn.2017.10.013

21. Seki H, Ideno S, Ishihara T, Watanabe K, Matsumoto M, Morisaki H. Postoperative pain management in patients undergoing posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a narrative review. *eCollection.* 2018; 12 (13): 17. doi: 10.1186/s13013-018-0165-z

22. Menger RP, Sin AH. Adolescent and Idiopathic Scoliosis. [Updated 2020 Aug 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763083/>. [date of access: 1 May, 2021]

23. James JI, Lloyd-Roberts GC, Pilcher MF. Infantile structural scoliosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1959; (41B): 719–735. doi: 10.1302/0301-620X.41B4.719

24. Spencer GS, Zorab PA. Spinal muscle in scoliosis. Comparison of normal and scoliotic rabbits. *J Neurol Sci.* 1976; 30 (2-3): 405–410. doi.org/10.1016/0022-510X(76)90143-X

25. Yarom R, Robin GC. Studies of spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis. *Spine.* 1979; 4 (1): 12–21. doi: 10.1097/00007632-197901000-00003

26. Zetterberg C, Aniansson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1983; 8 (5): 457–462. doi: 10.1097/00007632-198307000-00003

27. Kazmin AI, Kon II, Belenky VE. Scoliosis: monograph. M.: *Meditsina*; 1981: 272

28. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and

- collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res.* 1996; 14 (6): 994–999. doi: 10.1002/jor. 1100140621
29. Shi L, Wang D, Chu WCW, Burwell RG, Freeman BJC, Heng PA, et al. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30 (7): 1302–1307. doi: 10.3174/ajnr.A1577
30. Burwell RG, Freeman BJC, Dangerfield PH, Aujla RK, Cole AA, Kirby AS, et al. Etiologic theories of idiopathic scoliosis: neurodevelopmental concept of maturational delay of the CNS body schema (“body-in-the-brain”). *Stud Health Technol Inform.* 2006; (123): 72–79
31. Beaulieu M, Toulotte C, Gatto L, Rivard CH, Teasdale N, Simoneau M, et al. Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression. *Eur Spine J.* 2009; 18 (1): 38–44. doi: 10.1007/s00586-008-0831-6
32. Hitier M, Hamon M, Denise P, Lacoudre J, Thenint MA, Mallet JF, et al. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0131120. doi: 10.1371/journal.pone.0131120
33. Hawasli AH, Hullar TE, Dorward IG. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *European spine journal: Official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society.* 2015; 24 (2): 227–233. doi.org/10.1007/s00586-014-3701-4
34. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J.* 2001; 10 (6): 473–481. doi: 10.1007/s005860100311
35. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJ. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform.* 2008; (135): 3–52
36. Dudin MG, Mikhailovsky MV, Sadovoy MA, Pinchuk DYU, Fomichev NG. Idiopathic scoliosis: who is to blame and what to do? *Spinal surgery.* 2014; (2): 8–20. doi.org/10.14531/ss2014.2.8–20
37. Dudin MG, Pinchuk DYU, Mikhailovsky MV. Scoliosis: questions and answers. *Textbook. St. Petersburg: Publishing house of the I. I. Mechnikov NWSMU;* 2019: 124
38. Gaivoronsky IV. Normal human anatomy. Textbook for universities in 2 volumes, 8th edition. St. Petersburg: *SpetsLit;* 2013: (1). 567, (2). 456
39. Chu WCW, Man GCW, Lam WWM, Yeung BHY, Chau WW, Ng BKW, Lam TP, Lee K, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 2008; 33 (6): 673–680. doi.org/10.1097/BRS.0b013e318166aa58
40. Stokes IA. Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2 (3): 277–280
41. Stokes IA, Burwell RG, Dangerfield PH. Biomechanical spinal growth modulation and progressive adolescent scoliosis—a test of the ‘vicious cycle’ pathogenetic hypothesis: Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis.* 2006; (1): 16. doi.org/10.1186/1748-7161-1-16
42. Smit TH. Adolescent idiopathic scoliosis: The mechanobiology of differential growth. *JOR Spine.* 2020; 3 (4): e1115. doi.org/10.1002/jsp2.1115
43. Castelein RM, Pasha S, Cheng JC, Dubousset J. Idiopathic Scoliosis as a Rotatory Decomposition of the Spine. *J Bone Miner Res.* 2020; 35 (10): 1850–1857. doi: 10.1002/jbmr.4137
44. Burwell RG, Clark EM, Dangerfield PH, Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): A multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016; 11:8. doi.org/10.1186/s13013-016-0063-1
45. Liu Z, Tam EMS, Sun GQ, Lam TP, Zhu ZZ, Sun X, et al. Abnormal leptin bioavailability in adolescent idiopathic scoliosis: An important new finding. *Spine.* 2012; 37 (7): 599–604. doi.org/10.1097/BRS.0b013e318227dd0c
46. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang L, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to leptin in adolescent idiopathic scoliosis. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36648. doi: 10.1371/journal.pone.0036648
47. Zhou S, Qiu XS, Zhu ZZ, Wu WF, 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 Musculoskeletal Disorders.* 2012; (13): 181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181
48. Fendri K, Patten SA, Kaufman GN, Zaouter C, Parent S, Grimard G, et al. Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Eur Spine J.* 2013; 22 (6): 1300–1311. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2
49. Latalski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latalaska M, Kröber M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; (137): 1327–1333. doi: 10.1007/s00402-017-2756-1
50. Carr AJ. Adolescent idiopathic scoliosis in identical twins. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72 (6): 1077. doi: 10.1302/0301-620X.72B6.2246294
51. Riseborough EJ, Wynne-Davies RA. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am.* 1973; 55 (5): 974–982
52. Harrington PR. The etiology of idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 126: 17–25
53. Roaf R. The treatment of progressive scoliosis by unilateral growth-arrest. *J Bone Jt Surg [Br].* 1963; 45 (4): 637–651
54. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine.* 2006; 31 (6): 679–681. doi: 10.1097/01.brs.0000202527.25356.90
55. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J.* 2012; 21 (6): 1069–1074. doi.org/10.1007/s00586-011-2074-1
56. Watanabe K, Michikawa T, Yonezawa I, Takaso M, Minami S, Soshi S, et al. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (4): 284–94. doi.org/10.2106/JBJS.16.00459
57. Morocz M, Czibula A, Grozer ZB, Szecsenyi A, Almos PZ, Rasko I, et al. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36 (2): 123–130. doi: 10.1097/BRS.0b013e318a511b0e
58. Zhao D, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Wu ZH. Association between adolescent idiopathic scoliosis with double curve and polymorphisms of calmodulin1 gene/estrogen receptor-a gene. *Orthop Surg.* 2009; 1 (3): 222–230. doi: 10.1111/j.1757-7861.2009.00038.x
59. Eun IS, Park WW, Suh KT, Kim JI, Lee JS. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009; 18 (12): 1936–1940. doi: 10.1007/s00586-009-1145-z
60. Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; (13): 259. doi: 10.1186/1471-2474-13-259
61. Yin X, Wang H, Guo J, Zhang L, Zhang Y, Li L, et al. Association of vitamin D receptor Bsm1 rs1544410

- and Apal rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97:2 (e9627). doi.org/10.1097/MD.00000000000009627
62. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, et al. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population. *J Orthop Res*. 2011; 29 (7): 1055–1058
63. McGregor TL, Gurnett CA, Dobbs MB, Wise CA, Morcuende JA, Morgan TM, et al. Common polymorphisms in human lysyl oxidase genes are not associated with the adolescent idiopathic scoliosis phenotype. *BMC Med Genet*. 2011; (12): 92. doi: 10.1186/1471-2350-12-92
64. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Qiu Y, Cheng JC. Association study between adolescent idiopathic scoliosis and the DPP9 gene which is located in the candidate region identified by linkage analysis. *Postgrad Med J*. 2008; 84 (995): 498–501. doi: 10.1136/pgmj.2007.066639
65. Liu Z, Tang NL, Cao XB, Liu WJ, Qiu XS, Cheng JC, et al. 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)*. 2010; 35 (18): 1701–1705. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c6ba13
66. Jiang J, Qian B, Mao S, Zhao Q, Qiu X, Liu Z, et al. A promoter polymorphism of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 gene is associated with severity of thoracic adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37 (1): 41–47. doi:10.1097/BRS.0b013e31820e71e3
67. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Takaso M, Otsuka Y, Kitahara H, et al. Prediction of curve progression in idiopathic scoliosis from gene polymorphic analysis. *Stud Health Technol Inform*. 2002; (91): 90–96
68. Wu J, Qiu Y, Zhang L, Sun Q, Qiu X, He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31 (10): 1131–1136. doi: 10.1097/01.brs.0000216603.91330.6f
69. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, et al. Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. *J Orthop Res*. 2010; 29 (6): 834–837. doi: 10.1002/jor.21322
70. Peng Y, Liang G, Pei Y, Ye W, Liang A, Su P. Genomic polymorphisms of G-Protein Estrogen Receptor 1 are associated with severity of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop*. 2011; doi: 10.1007/s00264-011-1374-8
71. Yeung HY, Tang NL, Lee KM, Ng BK, Hung VW, Kwok R, et al. Genetic association study of insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene with curve severity and osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform*. 2006; (123): 18–24
72. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics*. 2009; 32 (6): 411. doi: 10.3928/01477447-20090511-08
73. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J Bone Joint Surg Br*. 1995; 77 (1): 134–138
74. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J*. 2011; 20 (1): 68–74. doi: 10.1007/s00586-011-1750-5
75. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36 (1): 37–40. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181e8755b
76. Shyy W, Wang K, Gurnett CA, Dobbs MB, Miller NH, Wise C, et al. Evaluation of GPR50, hMel-1B, and ROR-alpha melatonin-related receptors and the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2010; 30 (6): 539–543. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181e7902c
77. Kou I, Otomo N, Takeda K, Momozawa Y, Lu HF, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies 14 previously unreported susceptibility loci for adolescent idiopathic scoliosis in Japanese. *Nat Commun*. 2019; 10 (3685). doi.org/10.1038/s41467-019-11596-w
78. Grauers A, Wang J, Einarsdottir E, Simony A, Danielsson A, Akesson K, et al. Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. *Spine J*. 2015; 15 (10): 2239–2246. doi: 10.1016/j.spinee.2015.05.013
79. Wang W, Ma J, Li SY, Wu X, Hu B, Wang X, et al. Advance on genetic mechanism of adolescent idiopathic scoliosis and genetic relationship map. *Zhongguo Gu Shang*. 2015; 28 (9): 854–860
80. Maqsood A, Frome DK, Gibly RF, Larson JE, Patel NM, Sarwark JF. IS (Idiopathic Scoliosis) etiology: Multifactorial genetic research continues. A systematic review 1950 to 2017. *Journal of Orthopaedics*. 2020; (21): 421–426. doi.org/10.1016/j.jor.2020.08.005
81. Wang S, Qiu Y, Ma Z, Xia C, Zhu F, Zhu Z. Expression of Runx<sup>2</sup> and Type X Collagen in Vertebral Growth Plate of Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal Connective Tissue Research*. 2010; 51 (3): 188–196. doi.org/10.3109/03008200903215590
82. Zaydman AM, Strokova EL, Stepanova AO, Laktionov PP, Shevchenko AI, Subbotin VM. A New Look at Causal Factors of Idiopathic Scoliosis: Altered Expression of Genes Controlling Chondroitin Sulfate Sulfation and Corresponding Changes in Protein Synthesis in Vertebral Body Growth Plates. *International Journal of Medical Sciences*. 2019; 16 (2): 221–230. doi: 10.7150/ijms.29312
83. Gorman KF, Breden F. Teleosts as models for human vertebral stability and deformity. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2007; 145 (1): 28–38. doi: 10.1016/j.cbpc.2006.10.004
84. Bobynd JD, Little DG, Gray R, Schindeler A. Animal models of scoliosis. *J Orthop Res*. 2015; 33 (4): 458–67. doi.org/10.1002/jor.22797
85. Guo L, Yamashita H, Kou I, Takimoto A, Meguro-Horike M, Horike S, et al. Functional investigation of a non-coding 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.org/10.1371/journal.pgen.1005802
86. Zaydman AM, Strokova EL, Pahomova NY, Gusev AF, Mikhaylovskiy MV, Shevchenko AI, et al. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event. *Medical Hypotheses*. 2021; 151 (110585). doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110585
87. Zaydman AM, Strokova EL, Kiseleva EV, Suldina LA, Strunov AA, Shevchenko AI, et al. A New Look at Etiological Factors of Idiopathic Scoliosis: Neural Crest Cells. *International Journal of Medical Sciences*. 2018; 15 (5): 436–446. doi:10.7150/ijms.22894
88. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso J, Reinker KA, et al. Current concepts review: etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82 (8): 1157–1168. doi: 10.2106/00004623-200008000-00014



89. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, et al. 2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Spinal Disorders*. 2018; 13 (1): doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8
90. Ward K, Ogilvie J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Braun J, et al. Polygenic inheritance of adolescent idiopathic scoliosis: A study of extended families in Utah. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A (50): 1178–1188. doi.org/10.1002/ajmg.a.33145
91. Silahatoglu A, Stenvang J. MicroRNAs, epigenetics and disease. *Essays Biochem*. 2010; 48 (1): 165–185. doi.org/10.1042/bse0480165
92. Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. Epigenetics and environment: A complex relationship. *J Appl Physiol*. 2010; 109 (1): 243–251. doi.org/10.1152/jappphysiol.00068.2010
93. Braun JT. Twelve DNA markers accurately assess risk of progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2007; 2 (1): 41. doi:10.1186/1748-7161-2-S1-S41
94. Danielsson AJ, Hasserius R, Ohlil A, Nachemson AL. A prospective study of brace treatment versus observation alone in adolescent idiopathic scoliosis: A follow-up mean of 16 years after maturity. *Spine*. 2007; 32 (20): 2198–2207. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b851f
95. Roye BD, Wright ML, Williams BA, Matsumoto H, Corona J, Hyman JE, et al. Does ScolScore provide more information than traditional clinical estimates of curve progression? *Spine*. 2012; 37 (25): 2099–2103. doi: 10.1097/BRS.0b013e31825eb605
96. Mo F, Cunningham ME. Pediatric scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011; 4 (4): 175–182. doi: 10.1007/s12178-011-9100-0

#### Сведения об авторах

**Строкова Елена Леонидовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>, Scopus Author ID: 55910202100, Web of Science ResearcherID: A-7663–2019, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Пахомова Наталья Юрьевна** – доцент, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17. <https://orcid.org/0000-0002-9575-4096>, Scopus Author ID: 57211354401, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Гусев Аркадий Федорович** – кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; <https://orcid.org/0000-0003-1572-0089>, Scopus Author ID: 57204198723, e-mail: agusev@niito.ru

**Зайдман Алла Михайловна** – профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России; Россия, 630091, г. Новосибирск, Фрунзе 17; <https://orcid.org/0000-0002-6613-1615>, Scopus Author ID: 6602162681, Web of Science ResearcherID: AAE-6100–2019, e-mail: zaydmanam@gmail.com

#### Information about the authors

**Elena L. Strokova** – Candidate of Biological Sciences, researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsvyvan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>, Scopus Author ID: 55910202100, Web of Science ResearcherID: A-7663–2019, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Natalya Y. Pahomova** – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Senior researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsvyvan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. <https://orcid.org/0000-0002-9575-4096>, Scopus Author ID: 57211354401, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Arkady F. Gusev** – Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsvyvan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. <https://orcid.org/0000-0003-1572-0089>, Scopus Author ID: 57204198723, e-mail: agusev@niito.ru

**Alla M. Zaydman** – Professor, Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist, Chief Researcher of the Organization Research department, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n. a. Ya. L. Tsvyvan; 17, Frunze st., Novosibirsk, Russia, 630091. <https://orcid.org/0000-0002-6613-1615>, Scopus Author ID: 6602162681, Web of Science ResearcherID: AAE-6100–2019, e-mail: zaydmanam@gmail.com

#### Вклад авторов

Строкова Елена Леонидовна – идея, обсуждение концепции, подбор и анализ материала, формирование текста статьи, формулирование выводов, редакция.

Пахомова Наталья Юрьевна – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Гусев Аркадий Федорович – участие в обсуждении концепции и анализе материала, редакция.

Зайдман Алла Михайловна – руководитель проекта.