



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И РЕПАРАЦИИ ДНК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА

© М.В. Согоян, С.Е. Хальчицкий, С.В. Виссарионов, Д.Н. Кокушин, А.Н. Филиппова

ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья поступила в редакцию: 08.06.2018

Статья принята к печати: 03.09.2018

Введение. Доля врожденных искривлений позвоночника, сформированных в результате аномалий развития тел позвонков, в общей структуре деформаций позвоночного столба составляет 3,2 %. Ряд подобных аномалий в подростковом возрасте приводит к тяжелым и ригидным искривлениям позвоночного столба, нередко сопровождающимся необратимыми неврологическими нарушениями. С целью профилактики развития неврологического дефицита и предотвращения развития грубых врожденных деформаций позвоночника у детей необходимо своевременно выявлять прогрессирующие формы искривлений и предпринимать раннее хирургическое лечение. Однако, основываясь на данных только клинического и лучевого методов исследования, у детей раннего возраста крайне тяжело предсказать вариант течения врожденной деформации позвоночного столба. Исследование генетических маркеров прогрессирующего течения врожденного искривления позвоночного столба на фоне врожденных пороков тел позвонков представляет собой важную и актуальную задачу.

Материалы и методы. Обследовано 200 детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника в возрасте от 1 года 2 месяцев до 16 лет с применением методов клинической и лучевой диагностики. Молекулярно-генетические исследования проводили путем анализа ряда полиморфных участков в генах 1-й и 2-й стадий детоксикации и репарации ДНК, имеющих клиническое значение в качестве предрасполагающих факторов при ряде врожденных пороков развития. Полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции. Результаты оценивали с помощью метода гель-электрофореза ДНК в полиакриламидном геле.

Результаты и обсуждение. Были исследованы полиморфизмы генов *CYP1A2*, *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *XRCC1*, *XRCC3* и их частотное распределение среди больных с врожденными деформациями позвоночника (ВДП). Результаты по каждому гену, представленные на цифровых диаграммах, и их показатели сравнивали со значениями в контрольной группе.

Заключение. У большинства пациентов (83 %) с ВДП имелись мутации кандидатных генов в гомозиготном состоянии, причем частота одновременного носительства нескольких мутантных аллелей у больных ВДП более чем в два раза превышает данный показатель в контрольной группе. Установлено, что у детей с множественными и комбинированными пороками развития позвоночника отмечается наличие большего количества мутаций генов детоксикации и репарации ДНК. Полученные результаты позволяют в определенной степени предполагать характер течения врожденной деформации позвоночника у пациентов раннего возраста. Однако для окончательной оценки и выявления молекулярно-генетических критериев прогрессирующего течения врожденной деформации позвоночника у детей требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети; врожденные деформации позвоночника; молекулярно-генетический анализ; гены детоксикации и репарации.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF GENES FOR DETOXIFICATION AND DNA REPAIR IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFORMITIES OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE

© M.V. Sogoyan, S.E. Khalchitsky, S.V. Vissarionov, D.N. Kokushin, A.N. Filippova

The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2018;6(3):40-46

Received: 08.06.2018

Accepted: 03.09.2018

Introduction. Spine congenital curvatures, which form from anomalies in the development of vertebral bodies, comprise 3.2% of the general structure of vertebral column deformities. Several such anomalies present during adolescence lead to severe and rigid curvature of the spinal column and are often accompanied by irreversible neurological disorders.

The timely detection of the progressive forms of curvature and early surgical treatment are measures that prevent against neurological deficit development and gross congenital deformities of the spine in children. However, it is extremely difficult to predict the course of congenital spinal column deformation in infants based on clinical and radiological investigations alone. Therefore, the study of congenital malformation genetic markers is an essential and immediate task.

Materials and methods. Two hundred 1.2–16-year-old children with congenital deformities of the thoracic and lumbar spine were examined using clinical and radiation diagnostic methods. Molecular genetic studies were performed by analyzing several polymorphic regions in the genes for the first and second stages of detoxification and DNA repair, which are of clinical importance as predisposing factors in several congenital malformations. Polymorphisms were determined using the polymerase chain reaction (PCR) method. The results were determined using gel electrophoresis of DNA in a polyacrylamide gel.

Results and discussion. The polymorphisms of the genes *CYP1A2*, *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *XRCC1*, *XRCC3* and their frequency distributions among patients with congenital spine deformities (CSD) were studied. The results for each gene are presented in the digital diagrams, and their indicators are compared with the values of the control group.

Conclusion. In most patients (83%) with spinal congenital deformations, there were mutations of candidate genes in the homozygous state; however, the simultaneous carriage of several mutant alleles in patients with CSD was more than twice that in the control group. Children with multiple and combined defects in spine development noted the presence of more mutations in the genes for detoxification and DNA repair. The obtained results already assume to a certain extent the course of the spine congenital deformity in patients at an early age. However, the final evaluation and identification of molecular genetic criteria for the progressive course of spine congenital deformities in children requires further study.

Keywords: children; congenital defects of the spine; molecular genetic analysis; genes of detoxification and reparation.

Введение

Доля врожденных искривлений позвоночника, сформированных в результате аномалий развития тел позвонков, в общей структуре деформаций позвоночного столба составляет 3,2 %. Около 50 % врожденных пороков развития позвоночника имеет прогрессирующий характер течения [1]. Подобные варианты течения в подростковом возрасте приводят к тяжелым и ригидным искривлениям позвоночного столба, нередко сопровождающимся необратимыми неврологическими нарушениями. С целью профилактики неврологического дефицита и предотвращения развития грубых врожденных деформаций позвоночника у детей необходимо своевременное выявление прогрессирующих форм искривлений и раннее хирургическое лечение до трехлетнего возраста [1–3]. Однако, основываясь на данных только клинического и лучевого методов исследования, у детей раннего возраста крайне тяжело предсказать вариант течения врожденной деформации позвоночного столба.

Исследование генетических предпосылок возникновения врожденных пороков развития представляет собой важную и актуальную задачу. Понимание биологической природы этого явления позволяет вести целенаправленную профилактику и разрабатывать диагностические мероприятия, которые дают возможность уже на первых годах жизни ребенка выявлять деформации позвоночника, характеризующиеся прогрессирующим течением, на фоне аномалий разви-

тия тел позвонков. В свою очередь это позволит провести раннее хирургическое вмешательство, направленное на радикальную коррекцию врожденного искривления позвоночного столба с минимальной фиксацией позвоночно-двигательных сегментов.

Врожденные пороки развития, как и любая мультифакторная патология, связаны как с воздействием неблагоприятных тератогенных факторов среды во время беременности (гипоксия, ряд лекарственных средств, употребление алкоголя, гипертермия, инсулинзависимый сахарный диабет и гестационный диабет) [4–9], так и с генетическими факторами (хромосомные aberrации, генные полиморфизмы, обусловленные наследственной предрасположенностью, мутации *de novo*, эпигенетические изменения) [10–13]. Каждый из этих факторов в отдельности или в совокупности может приводить к нарушению эмбриогенеза и аномалиям развития позвонков. В последнее время появились исследования, посвященные анализу молекулярно-генетических маркеров, сопровождающих врожденные деформации позвоночника (ВДП) [14–16]. В этих работах достаточно подробно рассматриваются возможные факторы этиологии и патогенеза ВДП. В ряде исследований указывается на тесную связь врожденных деформаций позвоночного столба с мутациями в гене *TBX6* [17–19]. Актуальная задача этих исследовательских работ заключается в разработке комплекса диагностических мероприятий, способных дать оценку темпам прогрессирования

врожденного искривления у детей с деформациями позвоночника, с учетом данных клинических и лучевых методов исследований, а также в создании диагностической панели на основании молекулярно-генетических и биохимических критериев.

Целью данного исследования явилась оценка молекулярно-генетического анализа генов 1-й и 2-й стадий детоксикации и эксцизионной репарации ДНК у детей с врожденными деформациями позвоночника грудной и поясничной локализации.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 200 детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника в возрасте от 1 года 2 месяцев до 16 лет, диагноз у которых был подтвержден при помощи стандартных методов клинической и лучевой диагностики. В структуре врожденных искривлений позвоночного столба выявлены разнообразные аномалии развития позвонков: нарушение формирования (боковые и заднебоковые полупозвонки, задние и боковые клиновидные позвонки), нарушение слияния (асимметричные бабочковидные позвонки), нарушение сегментации позвонков (блокирование боковых поверхностей и передних поверхностей тел позвонков) и синостоз ребер. У 32 % детей имели место изолированные пороки развития грудного или поясничного отдела позвоночника, у оставшихся 68 % пациентов отмечались множественные и комбинированные пороки развития грудного и/или поясничного отделов позвоночного столба. У всех пациентов клинически имела место выраженная сколиотическая и/или кифотическая

деформация грудного и/или поясничного отделов позвоночника, проявляющаяся асимметрией надплечий, треугольников талии, перекосом таза. Величина сколиотического компонента деформации колебалась от 30 до 72°, кифотического — от 26 до 52°. У большинства детей отмечалось прогрессирование врожденного искривления в процессе роста и развития.

Характерно, что у 38 % детей имелись сопутствующие врожденные аномалии развития других органов и систем, такие как атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, аплазия почки, атрезия ануса, врожденная полная расщелина верхней губы, врожденный порок развития трахеобронхального дерева, гипоплазия легкого, врожденный порок сердца и др., что скорее всего обусловлено хромосомными абберациями в группе сцепления с другими генами. Контрольную группу составили 96 здоровых детей в возрасте от 2 до 16 лет без патологии позвоночника.

Молекулярно-генетические исследования проводили путем анализа ряда полиморфных участков в генах 1-й и 2-й стадий детоксикации и репарации ДНК, имеющих клиническое значение в качестве предрасполагающих факторов при ряде врожденных пороков развития [20, 21].

Были исследованы полиморфизмы генов *CYP1A2*, *NAT2*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *XRCC1*, *XRCC3* (табл. 1) и их частотное распределение среди больных с врожденными деформациями позвоночника.

Определение полиморфизмов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК для анализа выделяли из цельной крови с помощью диагностических наборов фирм «Интерлабсервис» и «ДНК-технология» в соответствии с инструкциями производителей. ПЦР-исследования осуществляли на приборе Bio-Rad T100. Смеси для ПЦР и режимы амплификации разрабатывали самостоятельно. Для определения нуклеотидных замен использовали метод полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Результаты ПЦР и ПДРФ, то есть детекция полиморфизмов, оценивали с помощью метода гель-электрофореза ДНК в полиакриламидном геле.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программной среде Statistics 6.0. Достоверность различий между группами наблюдений оценивали по непараметрическому парному критерию Стьюдента с двусторонним распределением и определением показателя статистической достоверности. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1

Алельные варианты исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	Генотипы
<i>CYP1A2</i>	164 A → C	A/A, A/C, C/C
<i>GSTM1</i>	+/0	+/00
<i>GSTT1</i>	+/0	+/00
<i>GSTP1</i>	Ile105Val	A/A, A/G, G/G
<i>GSTP1</i>	Ala(C)114Val(T)	C/C, C/T, T/T
<i>NAT2</i>	C481T (KpnI)	*5
<i>NAT2</i>	G590A (TaqI)	*6
<i>XRCC1</i>	Arg399Gln	G/G, G/A, A/A
<i>XRCC3</i>	Thr241Met	C/C, C/T, T/T

Результаты и обсуждение

В ходе работы проведен анализ частоты встречаемости полиморфизма в структуре исследуемых генов у пациентов с врожденными деформациями позвоночника, а также сравнительный анализ выраженности их полиморфизма со здоровыми детьми. Результаты исследований представлены на рис. 1–4.

CYP1A2 является членом суперсемейства цитохромов P450, он локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, и его экспрессия индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ). Эндогенный субстрат фермента способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенные промежуточные продукты. Изменение активности *CYP1A2* у людей может быть связано с различными воздействиями окружающей среды, генетическими различиями или межгенными взаимодействиями.

Из литературных данных известно [22], что наличие С-аллеля характеризует замедленный метаболизм ксенобиотиков. В нашем исследовании выявлено, что 56,5 % больных ВДП имели аллель медленного метаболизатора, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 48,1 %.

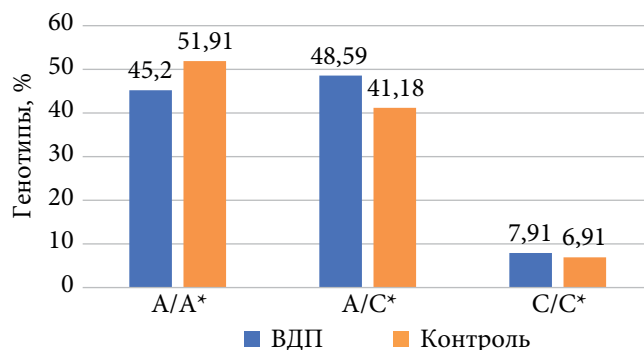


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов по гену *CYP1A2* 164A/C, % (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем): ВДП — врожденные деформации позвоночника

Гены *GSTM1* и *GSTT1* относятся к генам второй фазы детоксикации ксенобиотиков, их продукты осуществляют превращение ксенобиотиков и канцерогенов в нетоксичные водорастворимые продукты и, следовательно, предотвращают разрушение ДНК.

Делеция гена *GSTM1* приводит к отсутствию соответствующего фермента, в результате повышается чувствительность к воздействию мутагенов и канцерогенов. Совместное носительство варианта 105Ile гена *GSTP1* и делеции гена *GSTM1* вызывает повышение уровня иммуноглобулина E

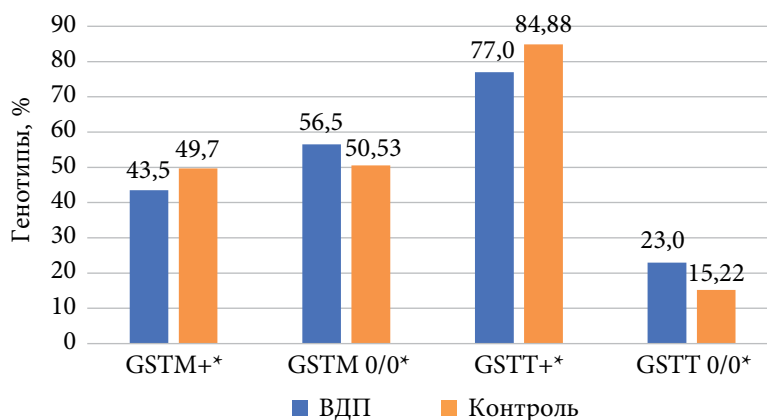


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов по генам *GSTM1* и *GSTT1*, % (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем): ВДП — врожденные деформации позвоночника

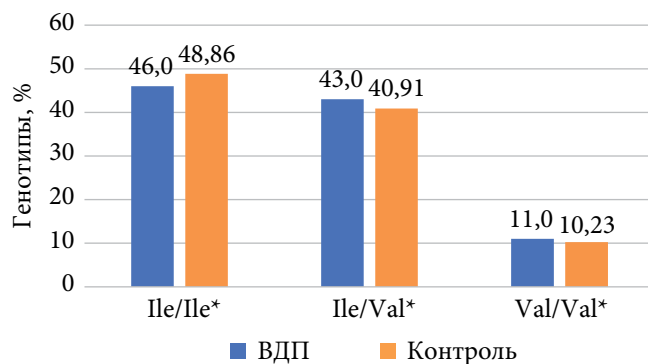


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов по гену *GSTP1* (Ile105Val), % (* $p > 0,05$ по сравнению с контролем): ВДП — врожденные деформации позвоночника

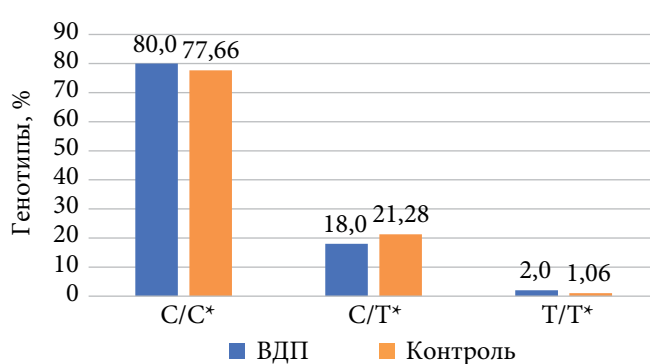


Рис. 4. Частота встречаемости генотипов по гену *GSTP1* (C114T), % (* $p > 0,05$ по сравнению с контролем): ВДП — врожденные деформации позвоночника

и гистамина под воздействием ксенобиотиков и аллергенов. Делеция гена *GSTM1* повышает риск развития многих заболеваний, в том числе к различным видам патологии беременности, приводящим к нарушению эмбриогенеза и врожденным порокам развития позвоночника.

При делеции гена *GSTT1* фермент также не образуется, в результате способность организма метаболизировать ксенобиотики снижается, особенно значительно при одновременной делеции генов *GSTM1* и *GSTT1*.

В группе обследованных 79,5 % больных имели делецию генов *GSTM1* или *GSTT1*, а 13,5 % — делецию обоих генов. Это может являться важным фактором этиологии ВДП. В контрольной группе делеция того или иного гена этой группы составляла 65,77 %, а обоих генов — 9,47 % ($p < 0,05$).

В гене *GSTP1* имеются два полиморфизма — 105Val и 114Val, при которых продуцируется фермент с пониженной активностью. В результате повышается чувствительность организма к воздействию мутагенов и канцерогенов. Еще более усугубляется этот недостаток при одновременном носительстве этих полиморфизмов с делецией гена *GSTM1*.

Наше исследование не выявило существенных различий в распределении генотипов *GSTP1* у больных ВДП и в контрольной группе, однако 8,5 % больных ВДП имели совместное носительство гомозигот по минорному аллелю с нулевым аллелем гена *GSTM1*, что в контрольной группе не встречалось. Это также может служить одним из предрасполагающих факторов к возникновению врожденных деформаций позвоночника.

Ген *NAT2* относится к генам второй фазы системы детоксикации и кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2, осуществляющий реакцию N-ацетилирования и O-ацетилирования гетероциклических аминов, которые обладают мутагенной и канцерогенной активностью. Носительство «медленных» аллелей гена *NAT2* обуславливает пониженную активность фермента, в результате повышается чувствительность организма к упомянутой группе мутагенов и канцерогенов.

При исследовании гена *NAT2* было выявлено повышение на 35,46 % (9,13 % против 6,74 %) частоты гомозиготного генотипа медленного ацетилятора аллеля *6/6 (G590A) у больных ВДП по сравнению с контрольной группой.

Ген *XRCC1* относится к генам репарации ДНК и эффективно восстанавливает однонитевые разрывы, образующиеся под воздействием ионизирующего излучения и алкилирующих агентов. Полиморфизм Arg399Gln находится в функционально важной области гена. Замена аргинина на глицин приводит к изменению конформации белкового продукта и снижает его репарирующую активность.

Ген *XRCC3* также относится к генам репарации ДНК и способствует поддержанию стабильности хромосом и восстановлению поврежденных ДНК.

При исследовании аллелей полиморфизма Arg399Gln гена *XRCC1* не было обнаружено достоверных отличий от контрольной группы, тем не менее процентное содержание мутантного аллеля в гомозиготном состоянии у больных ВДП было выше.

По гену *XRCC3* разница в распределении аллельных вариантов полиморфизма Thr241Met между больными ВДП и контрольной группой была более существенной (табл. 2).

Следует также отметить, что носители мутантного аллеля среди больных ВДП составили 46,36 %, в то время как в контрольной группе — только 21,87 %.

Все обследованные больные ВДП имели хотя бы один мутантный аллель генов детоксикации и репарации в гетерозиготном состоянии, однако более важным, с нашей точки зрения, является показатель гомозиготного носительства мутантных аллелей исследованных генов. У больных ВДП этот показатель составил 83 % (в контрольной группе — 62,2 %).

Еще более значимым представляется сочетание нескольких мутантных аллелей в гомозиготном состоянии. Такой показатель имелся у 53 % больных ВДП, что достоверно отличает их от лиц контрольной группы (22,5 %).

Таблица 2

Распределение генотипов по гену *XRCC3* у больных врожденными деформациями позвоночника и в контрольной группе

Ген	Генотип	ВДП, %	Контрольная группа, %
<i>XRCC3</i>	C399C	53,64*	78,13
	C399T	33,66*	13,54
	T399T	12,7*	8,33

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Для создания четкого алгоритма суммарной оценки молекулярно-генетических нарушений (предрасположенность к ВДП и прогнозирование их течения) при сопоставлении с клиническими данными и их интерпретации требуется дальнейшее применение современных методов биоинформатики.

Заключение

Проведенное исследование позволило получить большой массив данных различных сочетаний мутантных аллелей генов детоксикации и репарации ДНК у детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. В ходе работы выполняли сравнительный анализ частоты выявленных сочетаний полиморфизма исследуемых генов у больных и в контрольной группе, сопоставляя их с результатами клинической картины и лучевой диагностики. У большинства пациентов (83 %) с врожденными деформациями позвоночника имелись мутации кандидатных генов в гомозиготном состоянии, причем носительство нескольких мутантных аллелей у больных ВДП более чем в два раза превышает данный показатель в контрольной группе.

В результате исследования удалось выявить часть неблагоприятного генетического груза, способствующего возникновению и прогрессированию данной тяжелой патологии. Определено, что у детей с множественными и комбинированными пороками развития позвоночника присутствует большее количество мутаций генов детоксикации и репарации ДНК. Полученные результаты позволяют в определенной степени предполагать характер течения врожденной деформации позвоночника у пациентов раннего возраста. Однако с целью окончательной оценки и выявления молекулярно-генетических критериев прогрессирующего течения врожденной деформации позвоночника у детей требуются дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена по программе Союзного государства «Разработка новых спинальных систем с использованием технологий прототипирования в хирургическом лечении детей с тяжелыми врожденными деформациями и повреждениями позвоночника».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Пациенты (их представители) дали согласие на обработку и публикацию персональных данных.

Список литературы

1. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 2. – С. 32–37. [Vissarionov SV, Kartavenko KA, Kokushin DN, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the thoracic spine with vertebral formation. *Spine Surgery*. 2013;(2):32-37. (In Russ.)]
2. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 3. – С. 33–37. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Kartavenko KA, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the lumbar and lumbosacral spine. *Spine Surgery*. 2012;(3):33-37. (In Russ.)]
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 2. – С. 35–40. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Belianchikov SM, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the upper thoracic spine. *Spine Surgery*. 2011;(2):35-40. (In Russ.)]
4. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007;81(3):215-228. doi: 10.1002/bdrc.20102.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):194-200. doi: 10.1002/bdra.20017.
6. Vertebral Anomalies: Hemivertebra. In: Holmes LB. Common Malformations. New York: Oxford University Press; 2012. P. 283-289.
7. Breen JG, Claggett TW, Kimmel GL, et al. Heat shock during rat embryo development *in vitro* results in decreased mitosis and abundant cell death. *Reprod Toxicol*. 1999;13(1):31-39. doi: 10.1016/S0890-6238(98)00056-2.
8. Alexander PG, Tuan RS. Role of environmental factors in axial skeletal dysmorphogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2010;90(2):118-132. doi: 10.1002/bdrc.20179.
9. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformation among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*. 2001;61(2):85-95. doi: 10.1016/S0378-3782(00)00125-0.
10. Yashwanth R, Chandra N, Gopinath PM. Chromosomal Abnormalities among Children with Congenital Malformations. *Int J Hum Genet*. 2010;10(1-3):57-63. doi: 10.1080/09723757.2010.11886085.

11. Prescott KR, Wilkie A. Genetic aspects of birth defects: new understandings of old problems *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(4):F308-F314. doi: 10.1136/adc.2004.062968.
12. Black HA, Parry D, Atanur SS, et al. *De novo* mutations in autosomal recessive congenital malformations. *Genet Med.* 2016;18(12):1325-1326. doi: 10.1038/gim.2016.62.
13. Lo CL, Zhou FC. Environmental alterations of epigenetics prior to the birth. *Int Rev Neurobiol.* 2014;115:1-49. doi: 10.1016/B978-0-12-801311-3.00001-9.
14. Sparrow DB, Chapman G, Smith AJ, et al. A mechanism for gene-environment interaction in the etiology of congenital scoliosis. *Cell.* 2012;149(2):295-306. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.054.
15. Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD, et al. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4(1-2):94-105. doi: 10.1159/000345329.
16. Giampietro PF. Genetic aspects of congenital and idiopathic scoliosis. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:1-15. doi: 10.6064/2012/152365.
17. Takeda K, Kou I, Kawakami N, et al. Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis. *Hum Mutat.* 2017;38(3):317-323. doi: 10.1002/humu.23168.
18. Lefebvre M, Duffourd Y, Jouan T, et al. Autosomal recessive variations of TBX6, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis. *Clin Genet.* 2017;91(6):908-912. doi: 10.1111/cge.12918.
19. Chen W, Liu J, Yuan D, et al. Progress and perspective of TBX6 gene in congenital vertebral malformations. *Oncotarget.* 2016;7(35):57430-57441. doi: 10.18632/oncotarget.10619.
20. Шабалдин А.В., Глушкова О.А., Макаренченко О.С., и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, родивших детей с врожденными пороками развития // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 1. – С. 7–14. [Shabaldin AV, Glushkova OA, Makarchenko OS, et al. Polimorfizm genov biotransformatsii ksenobiotikov u zhenshchin, rodivshikh detey s vrozhdennymi porokami razvitiya. *Pediatriia.* 2007;86(1):7-14. (In Russ.)]
21. Olshan AF, Shaw GM, Millikan RC, et al. Polymorphisms in DNA repair genes as risk factors for spina bifida and orofacial clefts. *Am J Med Genet A.* 2005;135(3):268-273. doi: 10.1002/ajmg.a.30713.
22. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47(4):445-449. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x.

Сведения об авторах

Марина Ваниковна Согоян — научный сотрудник генетической лаборатории Центра редких и наследственных заболеваний у детей ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sogoyanmarina@mail.ru.

Сергей Егорович Хальчицкий — канд. биол. наук, научный сотрудник генетической лаборатории Центра редких и наследственных заболеваний у детей ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>. E-mail: s_khalchitski@mail.ru.

Сергей Валентинович Виссарионов — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и учебной работе, руководитель отделения патологии позвоночника и нейрохирургии ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>. E-mail: vissarionovs@gmail.com.

Дмитрий Николаевич Кокушин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии позвоночника и нейрохирургии ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: partgerm@yandex.ru.

Александра Николаевна Филиппова — травматолог-ортопед, аспирант отделения патологии позвоночника и нейрохирургии ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexandrjonok@mail.ru.

Marina V. Sogoyan — MD, Research Associate of the Genetic Laboratory of the Center for Rare and Hereditary Diseases in Children. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sogoyanmarina@mail.ru.

Sergey E. Khalchitsky — MD, PhD, Research Associate of the Genetic Laboratory of the Center for Rare and Hereditary Diseases in Children. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>. E-mail: s_khalchitski@mail.ru.

Sergei V. Vissarionov — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Academic Affairs, Head of the Department of Spinal Pathology and Neurosurgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>. E-mail: vissarionovs@gmail.com.

Dmitry N. Kokushin — MD, PhD, Senior Research Associate of the Department of Pathology of the Spine and Neurosurgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: partgerm@yandex.ru.

Alexandra N. Filippova — MD, PhD Student, Orthopedic and Trauma Surgeon of the Department of Spine Pathology and Neurosurgery. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexandrjonok@mail.ru.