

УДК 616.711-007.29-053.1-02:575.113
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS70797>



О влиянии гена *TBX6* на развитие врожденных деформаций позвоночника у детей

© С.Е. Хальчицкий, С.В. Виссарионов, Д.Н. Кокушин, В.П. Мульдьяров, Н.О. Хусаинов

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Врожденные деформации позвоночника представляют собой группу серьезных врожденных дефектов позвонков, которые могут проявляться в клинической картине как изолированной патологией осевого опорно-двигательного аппарата, так и состояниями, ассоциированными с врожденными дефектами внутренних органов и других систем. В последнее время ген *TBX6* был идентифицирован как генетическая причина врожденного сколиоза примерно в 11 % случаев. Данный подтип сколиоза выделяют как *TBX6*-ассоциированный врожденный сколиоз. Для его фенотипа характерны бабочковидные позвонки и полупозвонки в нижнем грудном и поясничном отделах без выраженных пороков развития спинного мозга.

Цель — изучение и оценка данных зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных исследованию гена-кандидата врожденного сколиоза *TBX6*.

Материалы и методы. Научные публикации для написания литературного обзора были получены из научных электронных баз данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, MEDLINE, eLibrary, Cyberleninka. Критерии включения: систематические обзоры, метаанализы, мультицентровые исследования, контролируемые когортные исследования, неконтролируемые когортные исследования пациентов с врожденными деформациями позвоночника. Критерии исключения: клинические случаи, наблюдения, материалы конференций, врожденный сколиоз при генетических синдромах, врожденный сколиоз, ассоциированный с пороками нервной системы.

Результаты. Для достижения поставленной цели было изучено 70 научных публикаций, касающихся оценки и анализа данных по исследованию гена-кандидата врожденного сколиоза *TBX6*. Было выделено 49, из них отечественных — 2, остальные — зарубежные публикации, в которых приведены сведения о молекулярном анализе генов, вызывающих врожденную деформацию позвоночника у людей и животных.

Заключение. Анализ изученных исследовательских работ по данной теме свидетельствует о наличии значимого влияния мутаций гена *TBX6*, приводящих к появлению врожденного сколиоза. Успехи в выяснении генетического вклада в развитие врожденной деформации позвоночника и молекулярную этиологию клинических фенотипов открывают возможности для дальнейшего уточнения классификации признаков врожденного сколиоза в соответствии с лежащей в его основе генетической этиологией.

Ключевые слова: врожденная деформация позвоночника; врожденный сколиоз; ген *TBX6*; дети.

Как цитировать:

Хальчицкий С.Е., Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Мульдьяров В.П., Хусаинов Н.О. О влиянии гена *TBX6* на развитие врожденных деформаций позвоночника у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2021. Т. 9. № 3. С. 367–376.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS70797>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS70797>

The influence of the *TBX6* gene on the development of congenital spinal deformities in children

© Sergei E. Khalchitsky, Sergei V. Vissarionov, Dmitry N. Kokushin, Vladislav P. Muldiyarov, Nikita O. Khusainov

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Congenital deformities of the spine are a group of serious congenital defects of the vertebrae, which can manifest themselves in the clinical picture as an isolated pathology of the axial musculoskeletal system, and are associated with congenital defects of internal organs and other systems. Recently, the *TBX6* gene has been identified as the genetic cause of congenital scoliosis in about 11% of cases. This subtype of scoliosis is classified as *TBX6*-associated congenital scoliosis. The *TBX6*-associated congenital scoliosis phenotype is characterized by butterfly-shaped vertebrae and hemivertebrae in the lower thoracic and lumbar regions without pronounced malformations of the spinal cord.

AIM: Our aim is to study and evaluate data from foreign and domestic scientific publications devoted to the study of the candidate gene for congenital scoliosis *TBX6*.

MATERIALS AND METHODS: The following databases of scientific publications such as PubMed, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, MEDLINE, e-Library, Cyberleninka were used to write this review. The inclusion criteria were systematic reviews, meta-analyses, multicenter studies, controlled cohort studies, uncontrolled cohort studies of patients with congenital spinal deformities. The exclusion criteria were clinical cases, observations, conference proceedings, congenital scoliosis in genetic syndromes, congenital scoliosis associated with defects of the nervous system.

RESULTS: In order to achieve this goal, 70 scientific publications were studied relating to the data analysis of the candidate gene for congenital scoliosis *TBX6*. Among 49 publications that were identified, 2 were domestics, and the rest were foreign publications. These studies provided information on the molecular analysis of genes that cause congenital spinal deformities in humans and animals.

CONCLUSIONS: An analysis of the published research work on this topic indicates the presence of a significant effect of mutations in the *TBX6* gene, leading to the appearance of congenital scoliosis.

Advances in elucidating the genetic contribution to the development of congenital spinal deformities and the molecular etiology of clinical phenotypes may uncover the opportunities for further refinement of the classification of signs of congenital scoliosis in accordance with the underlying genetic etiology.

Keywords: congenital spinal deformity; congenital scoliosis; *TBX6* gene; children.

To cite this article:

Khalchitsky SE, Vissarionov SV, Kokushin DN, Muldiyarov VP, Khusainov NO. The influence of the *TBX6* gene on the development of congenital spinal deformities in children. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(3):367–376. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS70797>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные деформации позвоночника (ВДП) у детей относят к наиболее тяжелой и инвалидизирующей патологии осевого скелета. Распространенность ВДП составляет около 0,5–1,0 на 1000 новорожденных [1–2]. Аномалии позвонков возникают из-за сбоев в процессах формирования или сегментации, которые происходят в первые 6 нед. эмбриогенеза в результате воздействия тератогенных факторов и мутационных повреждений генома [3–4]. Среди ВДП наиболее часто встречается врожденный сколиоз — один из наиболее сложных типов раннего сколиоза [5]. Самый распространенный порок развития позвоночника, способствующий прогрессирующему характеру течения врожденной деформации, — нарушение формирования позвонков. Дефекты позвонков могут привести к значительной деформации, неврологическим нарушениям и ограничению роста органов грудной клетки, что может быть причиной синдрома кардиопульмональной недостаточности [6]. С целью профилактики неврологического дефицита и предотвращения развития грубых врожденных деформаций позвоночника у детей необходимы своевременное выявление прогрессирующих форм искривлений и раннее хирургическое лечение [7].

Врожденный сколиоз преимущественно носит спорадический характер и редко развивается как моногенное заболевание. Отягощенный семейный анамнез врожденных деформаций позвоночника выявляют в 1–3,4 % случаев врожденного сколиоза. Наличие у больного множественных дефектов позвоночника увеличивает риск порока развития у его сибсов до 2,5–3 % [8–9]. До 17 % пациентов с врожденным сколиозом сообщают о наличии ВДП у ближайших родственников, что свидетельствует о генетической предрасположенности к деформациям позвоночника [10].

Выявление генетических факторов этиологии врожденных деформаций позвоночника позволит лучше понять патогенез и прогнозировать развитие деформаций. Недавние успехи в понимании этиологии и прогрессирования деформаций позвоночника обусловлены данными генетических исследований. Так, например, мутации в сигнальном пути Notch, включая гены *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7*, *RIPPLY2* и *NOTCH2*, и варианты других генов, таких как *PAX1*, *SLC35A3*, *TBX1*, *FBN1*, *PTK7*, *SOX9*, *FLNB* и *HSPG2*, вызывают врожденные деформации позвоночника [11–14]. В последнее время гетерозиготные варианты мутации *TBX6* также были идентифицированы как генетическая причина врожденного сколиоза примерно у 11 % пациентов [15].

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 развития тел позвонков [16]. В свою очередь это позволит провести раннее хирургическое вмешательство.

Цель — изучение и оценка данных зарубежных и отечественных научных публикаций, посвященных исследованию гена-кандидата врожденного сколиоза *TBX6*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было изучено 70 научных публикаций, касающихся оценки и анализа данных по исследованию гена-кандидата врожденного сколиоза *TBX6*. Среди них было выделено 49, отечественных — 2, остальные — зарубежные публикации, в которых приведены сведения о молекулярном анализе генов, вызывающих ВДП у людей и животных. Научные публикации для написания литературного обзора были получены из научных электронных баз данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, MEDLINE, eLibrary, Cyberleninka. Рассматриваемый период — с 2008 по январь 2021 г. Несколько литературных источников, опубликованных ранее 2008 г., включены в настоящий обзор, так как содержали важные сведения, не нашедшие отражения в более поздних публикациях.

Поиск литературных источников проводили по следующим ключевым словам: «врожденный сколиоз» (congenital scoliosis), «врожденный порок развития позвоночника» (congenital vertebral malformation), «ген *TBX6*» (gene *TBX6*), «хромосома 16p11.2» (chromosome 16p11.2), «*TBX6*-опосредованные гены» (*TBX6*-mediated genes), «биаллельная мутация» (bi-allelic mutation), «сегментация позвоночника» (vertebrate segmentation), «сомитогенез» (somitogenesis).

Критерии включения: систематические обзоры, метаанализы, мультицентровые исследования, контролируемые когортные исследования, неконтролируемые когортные исследования пациентов с врожденными деформациями позвоночника.

Критерии исключения: клинические случаи, наблюдения, материалы конференций, врожденный сколиоз при генетических синдромах, врожденный сколиоз, ассоциированный с пороками нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Информация об основных публикациях, соответствующих критериям включения, представлена в таблице.

У человека позвонки происходят от сомитов посредством процесса, называемого сомитогенезом, который

Таблица. Информация об основных публикациях

Авторы	Год публикации	Страна	Объем выборки	Количество пациентов с мутациями	Тип мутации	Патология позвоночника
Shimojima et al. [41]	2009	Япония	3	2	Делеция 16p11.2	Полупозвонки
Ghebranious et al. [33]	2008	США	50	3	Миссенс-мутация	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Fei Qi et al. [38]	2010	Китай	254	17	Делеция области 16p11.2 + TCA-гаплотип	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Sparrow D.B. et al. [37]	2013	Австралия	5	3	Стоп-кодон	Спондило-костальный дизостоз
Al-Kateb et al. [43]	2014	США	15	-	Делеция и дупликация области 16p11.2	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Wu N. et al. [45]	2015	Китай	237	23	Нулевые варианты TBX6	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Baschal E.E. et al. [44]	2015	США	42	-	-	Семейный идиопатический сколиоз
Lefebvre M. et al. [35]	2017	Франция	56	4	Делеции 16p11.2	Нарушение сегментации позвоночника
Takeda K. et al. [39]	2017	Япония	94	9	Миссенс-мутации	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Otomo N. et al. [36]	2019	Япония	200	10	Делеции 16p11.2, миссенс-мутации	Нарушение формирования и сегментации позвоночника, спондило-костальный дизостоз
Liu J. et al. [46]	2019	Китай	497	58	TBX6 LoF	Нарушение формирования и сегментации позвоночника, аплазия X–XII ребер
Chen W. et al. [47]	2020	Китай	523	43	TBX6 LoF	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Yang Y. et al. [48]	2020	Китай	584	28	MEOX1, MEOX2, Mesp2, MYOD1, Myf5, RIPPLY1 и RIPPLY2	Нарушение формирования и сегментации позвоночника
Feng X. et al. [49]	2020	Китай	67	4	16p11.2/TBX6 делеция	Нарушение формирования и сегментации позвоночника

представляет собой гармоничную работу множества сигнальных путей, родственных генов [17]. Мутации в генах, связанные с сомитогенезом или нарушением симметричной генной модуляции, могут в конечном счете способствовать возникновению ВДП [18].

В эмбриогенезе позвоночных параксиальная мезодерма происходит от предшественников, первоначально расположенных в поверхностном слое эмбриона, которые позже интернализируются при гастрюляции и образуют пресомитическую мезодерму (ПСМ). Впоследствии параксиальная мезодерма подвергается сегментации

и располагается на боковых сторонах нервной трубки [19]. Первичная полоска дифференцируется в массу клеток, называемых хвостовой почкой [20]. Хвостовая почка, расположенная на заднем конце зародыша, содержит предшественники ПСМ, способствующие последующему образованию тканей [21]. В этом процессе структура сомита постепенно формируется синхронно и ритмично. Сомиты дают начало позвонкам, мышцам, сухожилиям и связкам позвоночника [22]. Эмбриональное развитие сомитов из ПСМ регулируется целым рядом факторов. Детальные механизмы, лежащие в основе

взаимодействий этих факторов, были проиллюстрированы несколькими моделями, в том числе широко принятой моделью тактового волнового фронта [23]. В модели тактового волнового фронта ПСМ постепенно сегментируется на повторяющиеся сомиты, управляемые периодической активацией сигнальных путей Notch, WNT и FGF [24]. В сомитогенезе сегментация происходит после образования сомитов, когда образовавшиеся сомиты получают тактовый сигнал [25]. Например, *MESP2* активируется *NICD* (Notch путь) и *TBX6*. *MESP2* первоначально экспрессируется в ограниченной области сомита (длине одного сегмента), а затем *RIPPLY1* и *RIPPLY2* экспрессируются в области задней половины сегмента, таким образом определяя будущие границы сомита в соответствии с областью действия сигнала [26, 27]. Активируется нисходящий целевой ген *RIPPLY2*, который, как полагают, является ингибитором отрицательной обратной связи *MESP2* и *TBX6*. Этот процесс способствует определению передней границы новообразованного сегмента. Инактивация *MESP1* и *MESP2* приводит к нарушению формирования параксиальной мезодермы [28].

Гены *T-box* кодируют транскрипционные факторы, участвующие в регуляции процессов развития. Ген *TBX6*, расположенный в области 16p11.2, является членом филогенетически консервативного семейства генов [29, 30]. Как мы можем видеть, ген *TBX6* необходим для формирования задних сомитов, а также как незаменимый компонент для правильной параксиальной дифференцировки и сегментации мезодермы [31, 32].

Ghebranious и соавт. предположили, что мутации в генах *T* и/или *TBX6* могут приводить к возникновению врожденных пороков развития позвоночника [33].

White и соавт. (2005) на основе анализа результатов генотипирования модели мыши и человека предположили, что *TBX6* может быть потенциальным геном-кандидатом, ассоциированным с врожденным сколиозом [34]. При взаимодействии *TBX6* с лигандом Notch данные фенотипы сходны с фенотипами некоторых врожденных дефектов человека, таких как спондило-костальный дизостоз и врожденный сколиоз [35, 36].

Sparrow и соавт. (2013) использовали полноэкзомное секвенирование для исследования трех поколений македонской семьи со спондило-костальным фенотипом. Из пяти членов семьи трое имели клинические признаки и рентгенологические свидетельства спондило-костального дизостоза, а двое не имели клинических проявлений. Было подтверждено, что у троих больных членов семьи была гетерозиготная нонсенс-мутация в гене *TBX6*, в то время как двое без клинических проявлений были гомозиготны по дикому типу, что указывает на сегрегацию с заболеванием в семье, где была выявлена мутация с полной пенетрантностью [37].

Сообщалось, что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена *TBX6* были связаны с врожденными пороками позвоночника. Fei и соавт. генотипировали

их в гене *TBX6* среди 254 этнических китайцев (включая 127 пациентов с врожденным сколиозом и 127 пациентов из контрольной группы). Два анализа SNP rs2289292 (SNP1, экзон 8) и rs3809624 (SNP2, 5'-нетранслируемая область) значительно различаются между случаями и контролем ($p = 0,017$ и $p = 0,033$ соответственно). Анализ гаплотипов показал значительную связь между случаями SNP1/SNP2 и врожденным сколиозом ($p = 0,017$) [38].

Исследование ассоциации случай – контроль было впервые проведено в китайской популяции [39]. В исследовании были выявлены два однонуклеотидных полиморфизма *TBX6*, связанных с врожденным сколиозом. В 2015 г. проведено молекулярно-генетическое исследование гена *TBX6* и идентифицировано сложное гетерозиготное наследование вариантов нуклеотидной последовательности в когорте больных врожденным сколиозом среди жителей Южного Китая [39, 40]. У 10 % пациентов была обнаружена гетерозиготная делеция в хромосоме 16p11.2, которая включала ген *TBX6* или мутация со сдвигом рамки считывания в гене *TBX6*. Интересно, что по другому аллелю все пациенты с гетерозиготными нулевыми мутациями в гене *TBX6* имели общий гаплотип. Данная причина врожденного сколиоза, вызванного сложным наследованием редких нулевых мутаций и гипоморфного гаплотипа, была дополнительно подтверждена после исследований в японских и европейских когортах. Эти исследования также определили аналогичные дуаллельные варианты в гене *TBX6* у 9 из 94 и 4 из 56 пациентов с врожденным сколиозом [40].

Shimojima и соавт. (2009) сообщили о 3-летнем мальчике с задержкой развития, паховой грыжей, полупозвонками T_{10} , T_{12} и L_3 ; отсутствующим правым XII ребром и гипоплазией левого XII ребра. У пациента была делеция 16p11.2 в 593 тыс. пар нуклеотидов, и у матери была такая же делеция, идентифицированная хромосомным микроматричным анализом [41, 42].

Al-Kateb и соавт. (2014) проанализировали рентгенологические данные, полученные от 10 пациентов с делецией в хромосоме 16p11.2 с ВДП. У 8 из них был врожденный сколиоз, а у остальных — идиопатический сколиоз. Они дополнительно рассмотрели 5 пациентов, о которых ранее сообщалось, с перестройкой региона хромосомы 16p11.2 и подобными скелетными аномалиями и заключили, что 2 из них имели врожденный сколиоз, в то время как остальные — идиопатический сколиоз [43].

Baschal и соавт. (2015) провели секвенирование по Сенгеру у 42 пациентов с семейным идиопатическим сколиозом и не выявили связи заболевания с геном *TBX6* [44].

Впоследствии Wu и соавт. уточнили, что *TBX6*-нулевые варианты и общие гипоморфные аллели *TBX6* вместе вносят вклад в развитие врожденного сколиоза. В группе из 161 пациента с ВДП обнаружили 17 гетерозиготных *TBX6*-нулевых мутаций у лиц, страдающих врожденным

сколиозом. В эту группу входили 12 случаев рецидивирующей делеции хромосомы 16p11.2, включающей ген *TBX6*, и 5 однонуклеотидных вариантов (1 нонсенс-мутация и 4 мутации со сдвигом рамки считывания). Идентификация фенотипически нормальных особей с микроделецией хромосомы 16p11.2 и диссоциирующими им семейными фенотипами врожденного сколиоза у носителей данной микроделеции позволила предположить, что наличия гетерозиготных нулевых мутаций в одном из аллелей гена *TBX6* недостаточно для того, чтобы вызвать врожденный сколиоз [45].

Liu и соавт. (2019) провели масштабное молекулярно-генетическое исследование 497 больных с врожденным сколиозом, в результате которого было установлено, что мутации гена *TBX6* встречаются у 10 % ($n = 52$). Авторы выделяют генетически новый тип врожденного сколиоза — *TBX6*-ассоциированный врожденный сколиоз (TABC). Для фенотипа TABC характерны бабочковидные позвонки и полупозвонки в нижнем грудном и поясничном отделах без выраженных пороков развития спинного мозга [46].

Liu и соавт. (2019) разработали модель TACScore для прогнозирования TABC на основе фенотипических данных и клинически измеримых эндофенотипов. TACScore включает следующие критерии: сегментированные полупозвонки / бабочковидные позвонки, располагающиеся в нижнем грудном и поясничном отделах позвоночника (T_8-S_5), количество пороков развития позвонков, наличие интраспинальных дефектов и тип пороков ребер [46].

Chen и соавт. (2020) на основе молекулярно-генетических исследований создали модель дозирования генов TABC. В предполагаемой модели фенотипы пациентов с TABC различаются наряду с характерными мутациями гена *TBX6*. Незначительную потерю функции *TBX6*, вызванную гетерозиготным гипоморфным гаплотипом или биаллельным гипоморфным гаплотипом, можно рассматривать как допустимую дозу мутации, не приводящую к фенотипу ВДП. Тем не менее один гетерозиготный тяжелый гипоморфный или нулевой аллель все равно будет приводить к врожденному сколиозу. Тяжелый гипоморфный или нулевой аллель в сочетании с легким гипоморфным гаплотипом вызывает высокую пенетрантность врожденного сколиоза, приводящую к наиболее распространенному фенотипу TABC [47].

Yang и соавт. (2020) у 584 больных с врожденным сколиозом провели генетическое исследование

TBX6-опосредованных генов-кандидатов *MEOX1*, *MEOX2*, *MESP2*, *MYOD1*, *MYF5*, *RIPPLY1* и *RIPPLY2*. Установлено, что единичная мутация в данных генах не определяет фенотип врожденного сколиоза, однако комбинированный эффект мутантных вариантов в нескольких генах может синергически привести к заболеванию [48].

Feng и соавт. (2021) проанализировали группу больных с врожденным сколиозом и обнаружили, что у 3 из 67 пациентов (4,5 %) гетерозиготные варианты *TBX6* ассоциированы с врожденным сколиозом [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре научные публикации отечественных и зарубежных авторов позволяют в сконцентрированной форме получить современную информацию об основных аспектах такой актуальной для детской ортопедии проблемы, как генетические факторы риска врожденного сколиоза. Анализ работ по данной теме свидетельствует о наличии значимого влияния мутаций гена *TBX6*, приводящих к появлению врожденного сколиоза.

Успехи в выяснении генетического вклада в развитие ВДП и молекулярной этиологии клинических фенотипов открывают возможности для дальнейшего уточнения классификации признаков врожденного сколиоза в соответствии с лежащей в его основе генетической этиологией. Такая генетическая классификация может привести к созданию моделей для прогнозирования прогрессирования врожденных деформаций позвоночника у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Отсутствует.

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

Вклад авторов. С.Е. Хальчицкий — концепция и дизайн исследования, анализ литературных источников, написание текста статьи. С.В. Виссарионов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи. Д.Н. Кокушин, В.П. Мульдияров, Н.О. Хусаинов — анализ литературных источников, обобщение информации, написание текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang X., Yu Y., Yang N., Xia L. Incidence of intraspinal abnormalities in congenital scoliosis: a systematic review and meta-analysis // J. Orthop. Surg. Res. 2020. Vol. 15. No. 1. P. 485. DOI: 10.1186/s13018-020-02015-8
2. Tikoo A., Kothari M.K., Shah K., Nene A. Current concepts – congenital scoliosis // Open Orthop. J. 2017. Vol. 11. P. 337–345. DOI: 10.2174/1874325001711010337
3. Hensinger R.N. Congenital scoliosis: etiology and associations // Spine (Phila. Pa. 1976). 2009. Vol. 34. No. 17. P. 1745–1750. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181abf69e
4. Turnpenny P.D., Alman B., Cornier A.S., et al. Abnormal vertebral segmentation and the notch signaling pathway in man // Developmental Dynamics. 2007. Vol. 236. No. 6. P. 1456–1474. DOI: 10.1002/dvdy.21182

5. Cunin V. Early-onset scoliosis: current treatment // *Orthop. Traum. Surg. Res.* 2015. Vol. 101. Suppl. P. S109–118. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.06.032
6. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника // *Хирургия позвоночника*. 2011. № 2. С. 35–40. DOI: 10.14531/ss2011.2.35–40
7. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н. Естественное течение врожденной деформации позвоночника у детей с изолированным нарушением формирования позвонка в поясничном отделе // *Хирургия позвоночника*. 2018. Т. 15. № 1. С. 6–17. DOI: 10.14531/ss2018.1.6–17
8. Pahys J.M., Guille J.T. What's new in congenital scoliosis? // *J. Pediatr. Orthop.* 2018. Vol. 38. No. 3. P. e172–e179. DOI: 10.1097/bpo.0000000000000922
9. Giampietro P.F., Raggio C.L., Blank R.D., et al. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations // *Mol. Syndromol.* 2013. Vol. 4. No. 1–2. P. 94–105. DOI: 10.1159/000345329
10. Takeda K., Kou I., Mizumoto S., et al. Screening of known disease genes in congenital scoliosis // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2018. Vol. 6. No. 6. P. 966–974. DOI: 10.1002/mgg3.466
11. Giampietro P.F., Raggio C.L., Reynolds C.E., et al. An analysis of PAX1 in the development of vertebral malformations // *Clin. Genet.* 2005. Vol. 68. No. 5. P. 448–453. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00520.x
12. Bayrakli F., Guclu B., Yakicier C., et al. Mutation in ME0X1 gene causes a recessive Klippel-Feil syndrome subtype // *BMC Genet.* 2013. Vol. 14. P. 95. DOI: 10.1186/1471-2156-14-95
13. Dias A.S., de Almeida I., Belmonte J.M., et al. Somites without a clock // *Science*. 2014. Vol. 343. No. 6172. P. 791–795. DOI: 10.1126/science.1247575
14. Thomsen B., Horn P., Panitz F., et al. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation // *Genome Res.* 2006. Vol. 16. No. 1. P. 97–105. DOI: 10.1101/gr.3690506
15. Turnpenny P.D., Sloman M., Dunwoodie S. Spondylocostal dysostosis, autosomal recessive // *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 2009.
16. Казарян И.В., Виссарионов С.В. Прогнозирование течения врожденных деформаций позвоночника у детей // *Хирургия позвоночника*. 2014. № 3. С. 38–44. DOI: 10.14531/ss2014.3.38–44
17. Bagnat M., Gray R.S. Development of a straight vertebrate body axis // *Development*. 2020. Vol. 147. No. 21. P. dev175794. DOI: 10.1242/dev.175794
18. Wopat S., Bagwell J., Sumigray K.D., et al. Spine patterning is guided by segmentation of the notochord sheath // *Cell. Rep.* 2018. Vol. 22. No. 8. P. 2026–2038. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.084
19. Dequéant M.L., Pourquie O. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis // *Nat. Rev. Genet.* 2008. Vol. 9. No. 5. P. 370–382. DOI: 10.1038/nrg2320
20. Gamer L.W., Wolfman N.M., Celeste A.J. A novel BMP expressed in developing mouse limb, spinal cord, and tail bud is a potent mesoderm inducer in *Xenopus* embryos // *Dev. Biol.* 1999. Vol. 208. No. 1. P. 222–232. DOI: 10.1006/dbio.1998.9191
21. Beck C. Development of the vertebrate tailbud // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2015. Vol. 4. No. 1. P. 33–44. DOI: 10.1002/wdev.163
22. Christ B., Wiltling J. From somites to vertebral column // *Ann. Anat.* 1992. Vol. 174. P. 23–32. DOI: 10.1016/s0940-9602(11)80337-7
23. Baker R.E., Schnell S., Maini P.K. A clock and wavefront mechanism for somite formation // *Dev. Biol.* 2006. Vol. 293. No. 1. P. 116–126. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.01.018
24. Aulehla A., Herrmann B.G. Segmentation in vertebrates: clock and gradient finally joined // *Genes. Dev.* 2004. Vol. 18. No. 17. P. 2060–2067. DOI: 10.1101/gad.1217404
25. Dubrulle J., McGrew M.J., Pourquie O. FGF signaling controls somite boundary position and regulates segmentation clock control of spatiotemporal Hox gene activation // *Cell*. 2001. Vol. 106. P. 219–232. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00437-8
26. Takahashi Y., Koizumi K., Takagi A., et al. Mesp2 initiates somite segmentation through the Notch signalling pathway // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. No. 4. P. 390–396. DOI: 10.1038/78062
27. Oginuma M., Niwa Y., Chapman D.L., Saga Y. Mesp2 and Tbx6 cooperatively create periodic patterns coupled with the clock machinery during mouse somitogenesis // *Development*. 2008. Vol. 135. No. 15. P. 2555–2562. DOI: 10.1242/dev.019877
28. Zhao W., Ajima R., Ninomiya Y., Saga Y. Segmental border is defined by Ripply2-mediated Tbx6 repression independent of Mesp2 // *Dev. Biol.* 2015. Vol. 400. No. 1. P. 105–117. DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.01.020
29. Chapman D.L., Agulnik I., Hancock S., et al. Tbx6, a mouse T-Box gene implicated in paraxial mesoderm formation at gastrulation // *Dev. Biol.* 1996. Vol. 180. No. 2. P. 534–542. DOI: 10.1006/dbio.1996.0326
30. Papapetrou C., Putt W., Fox M., et al. The human *TBX6* gene: cloning and assignment to chromosome 16p11.2 // *Genomics*. 1999. Vol. 55. P. 238–241. DOI: 10.1006/geno.1998.5646
31. Chen W., Liu J., Yuan D., et al. Progress and perspective of *TBX6* gene in congenital vertebral malformations // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. No. 35. P. 57430–57441. DOI: 10.18632/oncotarget.10619
32. Yang N., Wu N., Zhang L., et al. *TBX6* compound inheritance leads to congenital vertebral malformations in humans and mice // *Hum. Mol. Genet.* 2019. Vol. 28. No. 4. P. 539–547. DOI: 10.1093/hmg/ddy358
33. Ghebranious N., Blank R.D., Raggio C.L., et al. A missense T (Brachyury) mutation contributes to vertebral malformations // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. No. 10. P. 1576–1583. DOI: 10.1359/jbmr.080503
34. White P.H., Farkas D.R., Chapman D.L. Regulation of Tbx6 expression by Notch signaling // *Genesis*. 2005. Vol. 42. No. 2. P. 61–70. DOI: 10.1002/gene.20124
35. Lefebvre M., Duffourd Y., Jouan T., et al. Autosomal recessive variations of *TBX6*, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis // *Clin. Genet.* 2017. Vol. 91. No. 6. P. 908–912. DOI: 10.1111/cge.12918
36. Otomo N., Takeda K., Kawai S., et al. Bi-allelic loss of function variants of *TBX6* causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis // *J. Med. Genet.* 2019. Vol. 56. No. 9. P. 622–628. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105920
37. Sparrow D.B., McInerney-Leo A., Gucev Z.S., et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis is caused by mutation in *TBX6* // *Hum. Mol. Genet.* 2013. Vol. 22. No. 8. P. 1625–1631. DOI: 10.1093/hmg/ddt012
38. Fei Q., Wu Z., Wang H., et al. The association analysis of *TBX6* polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese

Han population // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010. Vol. 35. P. 983–988. DOI: 10.1097/brs.0b013e3181bc963c

39. 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. Vol. 38. P. 317–323. DOI: 10.1002/humu.23168

40. Gridley T. The long and short of it: somite formation in mice // *Dev. Dyn.* 2006. Vol. 235. No. 9. P. 2330–2336. DOI: 10.1002/dvdy.20850

41. Shimojima K., Inoue T., Fujii Y., et al. A familial 593-kb microdeletion of 16p11.2 associated with mental retardation and hemivertebrae // *Eur. J. Med. Genet.* 2009. Vol. 52. P. 433–435. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.09.007

42. Wu X., Xu L., Li Y., et al. Submicroscopic aberrations of chromosome 16 in prenatal diagnosis // *Mol. Cytogenet.* 2019. Vol. 12. P. 36. DOI: 10.1186/s13039-019-0448-y

43. Al-Kateb H., Khanna G., Filges I., et al. Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement // *Am. J. Med. Genet. A*. 2014. Vol. 164A. P. 1118–1126. DOI: 10.1002/ajmg.a.36401

44. Baschal E.E., Swindle K., Justice C.M., et al. Sequencing of the *TBX6* gene in families with familial idiopathic scoliosis // *Spine Deformity*. 2015. Vol. 3. No. 4. P. 288–296. DOI: 10.1016/j.jsp.2015.01.005

45. Wu N., Ming X., Xiao J., et al. *TBX6* null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. No. 4. P. 341–350. DOI: 10.1056/nejmoa1406829

46. Liu J., Wu N. *TBX6*-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis: further evidence supporting the compound inheritance and *TBX6* gene dosage model // *Genet. Med.* 2019. Vol. 21. No. 7. P. 1548–1558. DOI: 10.1038/s41436-018-0377-x

47. Chen W., Lin J., Wang L., et al. *TBX6* missense variants expand the mutational spectrum in a non-Mendelian inheritance disease // *Hum. Mutat.* 2020. Vol. 41. No. 1. P. 182–195. DOI: 10.1002/humu.23907

48. Yang Y., Zhao S., Zhang Y., et al. Mutational burden and potential oligogenic model of *TBX6*-mediated genes in congenital scoliosis // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020. Vol. 8. No. 10. P. e1453. DOI: 10.1002/mgg3.1453

49. Feng X., Cheung J.P.Y., Je J.S.H., et al. Genetic variants of *TBX6* and *TBXT* identified in patients with congenital scoliosis in Southern China // *J. Orthop. Res.* 2021. Vol. 39. No. 5. P. 971–988. DOI: 10.1002/jor.24805

REFERENCES

- Wang X, Yu Y, Yang N, Xia L. Incidence of intraspinal abnormalities in congenital scoliosis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):485. DOI: 10.1186/s13018-020-02015-8
- Tikoo A, Kothari MK, Shah K, Nene A. Current concepts – congenital scoliosis. *Open Orthop J*. 2017;11:337–345. DOI: 10.2174/1874325001711010337
- Hensinger RN. Congenital scoliosis: etiology and associations. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):1745–1750. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181abf69e
- Turnpenny PD, Alman B, Cornier AS, et al. Abnormal vertebral segmentation and the notch signaling pathway in man. *Developmental Dynamics*. 2007;236(6):1456–1474. DOI: 10.1002/dvdy.21182
- Cunin V. Early-onset scoliosis: current treatment. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR*. 2015;101,1(Suppl):S109–118. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.06.032
- Vissarionov SV, Kokushin DN, Belyanchikov SM, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the upper thoracic spine. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2011;(2):35–40. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2011.2.35–40
- Vissarionov SV, Kartavenko KA, Kokushin DN. The natural course of congenital spinal deformity in children with isolated vertebral body malformation in the lumbar spine. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2018;15(1):6–17. DOI: 10.14531/ss2018.1.6–17
- Pahys JM, Guille JT. What's New in Congenital Scoliosis? *J Pediatr Orthop*. 2018;38(3):e172–e179. DOI: 10.1097/bpo.0000000000000922
- 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
- Takeda K, Kou I, Mizumoto S, et al. Screening of known disease genes in congenital scoliosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):966–974. DOI: 10.1002/mgg3.466
- Giampietro PF, Raggio CL, Reynolds CE, et al. An analysis of PAX1 in the development of vertebral malformations. *Clin Genet*. 2005;68(5):448–453. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00520.x
- Bayrakli F, Guclu B, Yakicier C, et al. Mutation in *MEOX1* gene causes a recessive Klippel-Feil syndrome subtype. *BMC Genet*. 2013;14:95. DOI: 10.1186/1471-2156-14-95
- Dias AS, de Almeida I, Belmonte JM, et al. Somites without a clock. *Science*. 2014;343(6172):791–795. DOI: 10.1126/science.1247575
- Thomsen B, Horn P, Panitz F, et al. A missense mutation in the bovine *SLC35A3* gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res*. 2006;16(1):97–105. DOI: 10.1101/gr.3690506
- Turnpenny PD, Sloman M, Dunwoodie S. Spondylocostal Dysostosis, Autosomal Recessive. *GeneReviews®*. Seattle; 2009.
- Kazaryan I, Vissarionov SV. Prediction of the course of congenital spinal deformities in children. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2014;(3):38–44. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2014.3.38–44
- Bagnat M, Gray RS. Development of a straight vertebrate body axis. *Development*. 2020;147(21):dev175794. DOI: 10.1242/dev.175794
- Wopat S, Bagwell J, Sumigray KD, et al. Spine patterning is guided by segmentation of the notochord sheath. *Cell Rep*. 2018;22(8):2026–2038. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.084
- Dequéant ML, Pourquié O. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis. *Nat Rev Genet*. 2008;9(5):370–382. DOI: 10.1038/nrg2320
- Gamer LW, Wolfman NM, Celeste AJ. A novel BMP expressed in developing mouse limb, spinal cord, and tail bud is a potent mesoderm inducer in *Xenopus* embryos. *Dev Biol*. 1999;208(1):222–232. DOI: 10.1006/dbio.1998.9191
- Beck C. Development of the vertebrate tailbud. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2015;4(1):33–44. DOI: 10.1002/wdev.163
- Christ B, Wilting J. From somites to vertebral column. *Ann Anat*. 1992;174:23–32. DOI: 10.1016/s0940-9602(11)80337-7
- Baker RE, Schnell S, Maini PK. A clock and wavefront mechanism for somite formation. *Dev Biol*. 2006;293(1):116–126. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.01.018

24. Aulehla A, Herrmann BG. Segmentation in vertebrates: clock and gradient finally joined. *Genes Dev.* 2004;18(17):2060–2067. DOI: 10.1101/gad.1217404
25. Dubrulle J, McGrew MJ, Pourquie O. FGF signaling controls somite boundary position and regulates segmentation clock control of spatiotemporal Hox gene activation. *Cell.* 2001;106:219–232. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00437-8
26. Takahashi Y, Koizumi K, Takagi A, et al. Mesp2 initiates somite segmentation through the Notch signalling pathway. *Nat Genet.* 2000;25(4):390–396. DOI: 10.1038/78062
27. Oginuma M, Niwa Y, Chapman DL, Saga Y. Mesp2 and Tbx6 cooperatively create periodic patterns coupled with the clock machinery during mouse somitogenesis. *Development.* 2008;135(15):2555–2562. DOI: 10.1242/dev.019877
28. Zhao W, Ajima R, Ninomiya Y, Saga Y. Segmental border is defined by Ripply2-mediated Tbx6 repression independent of Mesp2. *Dev Biol.* 2015;400(1):105–117. DOI: 10.1016/j.ydbio.2015.01.020
29. Chapman DL, Agulnik I, Hancock S, et al. Tbx6, a mouse T-Box gene implicated in paraxial mesoderm formation at gastrulation. *Dev Biol.* 1996;180(2):534–542. DOI: 10.1006/dbio.1996.0326
30. Papapetrou C, Putt W, Fox M, et al. The human TBX6 gene: cloning and assignment to chromosome 16p11.2. *Genomics.* 1999;55:238–241. DOI: 10.1006/geno.1998.5646
31. 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
32. Yang N, Wu N, Zhang L, et al. TBX6 compound inheritance leads to congenital vertebral malformations in humans and mice. *Hum Mol Genet.* 2019;28(4):539–547. DOI: 10.1093/hmg/ddy358
33. Ghebranious N, Blank RD, Raggio CL, et al. A missense T (Brachyury) mutation contributes to vertebral malformations. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10):1576–1583. DOI: 10.1359/jbmr.080503
34. White PH, Farkas DR, Chapman DL. Regulation of Tbx6 expression by Notch signaling. *Genesis.* 2005;42(2):61–70. DOI: 10.1002/gene.20124
35. 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
36. Otomo N, Takeda K, Kawai S, et al. Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. *J Med Genet.* 2019;56(9):622–628. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105920
37. Sparrow DB, McInerney-Leo A, Gucev ZS, et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis is caused by mutation in TBX6. *Hum Mol Genet.* 2013;22(8):1625–1631. DOI: 10.1093/hmg/ddt012
38. Fei Q, Wu Z, Wang H, et al. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:983–988. DOI: 10.1097/brs.0b013e3181bc963c
39. 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;38:317–323. DOI: 10.1002/humu.23168
40. Gridley T. The long and short of it: somite formation in mice. *Dev Dyn.* 2006;235(9):2330–2336. DOI: 10.1002/dvdy.20850
41. Shimojima K, Inoue T, Fujii Y, et al. A familial 593-kb microdeletion of 16p11.2 associated with mental retardation and hemivertebrae. *Eur J Med Genet.* 2009;52:433–435. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.09.007
42. Wu X, Xu L, Li Y, et al. Submicroscopic aberrations of chromosome 16 in prenatal diagnosis. *Mol Cytogenet.* 2019;12:36. DOI: 10.1186/s13039-019-0448-y
43. Al-Kateb H, Khanna G, Filges I, et al. Scoliosis and vertebral anomalies: additional abnormal phenotypes associated with chromosome 16p11.2 rearrangement. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1118–1126. DOI: 10.1002/ajmg.a.36401
44. Baschal EE, Swindle K, Justice CM, et al. Sequencing of the TBX6 gene in families with familial idiopathic scoliosis. *Spine Deformity.* 2015;3(4):288–296. DOI: 10.1016/j.jspd.2015.01.005
45. Wu N, Ming X, Xiao J, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis. *N Engl J Med.* 2015;372(4):341–350. DOI: 10.1056/nejmoa1406829
46. Liu J, Wu N. TBX6-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis: further evidence supporting the compound inheritance and TBX6 gene dosage model. *Genet Med.* 2019;21(7):1548–1558. DOI: 10.1038/s41436-018-0377-x
47. Chen W, Lin J, Wang L, et al. TBX6 missense variants expand the mutational spectrum in a non-Mendelian inheritance disease. *Hum Mutat.* 2020;41(1):182–195. DOI: 10.1002/humu.23907
48. Yang Y, Zhao S, Zhang Y, et al. Mutational burden and potential oligogenic model of TBX6-mediated genes in congenital scoliosis. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1453. DOI: 10.1002/mgg3.1453
49. Feng X, Cheung JPY, Je JSH, et al. Genetic variants of TBX6 and TBXT identified in patients with congenital scoliosis in Southern China. *J Orthop Res.* 2021;39(5):971–988. DOI: 10.1002/jor.24805

ОБ АВТОРАХ

Сергей Егорович Хальчицкий, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>;
eLibrary SPIN: 2143-7822;
e-mail: s_khalchitski@mail.ru

***Владислав Павлович Мульдьяров**, аспирант;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7193>;
eLibrary SPIN: 5352-4041;
e-mail: muldiyarov@inbox.ru

AUTHOR INFORMATION

Sergei E. Khalchitsky, PhD in Biological Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1467-8739>;
eLibrary SPIN: 2143-7822;
e-mail: s_khalchitski@mail.ru

***Vladislav P. Muldiyarov**, MD, PhD student;
address: 64–68 Parkovaya str.,
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7193>;
eLibrary SPIN: 5352-4041;
e-mail: muldiyarov@inbox.ru

ОБ АВТОРАХ

Сергей Валентинович Виссарионов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;
Scopus Author ID: 6504128319; eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

Дмитрий Николаевич Кокушин, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2510-7213>;
Scopus Author ID: 57193257768; eLibrary SPIN: 9071-4853;
e-mail: partgerm@yandex.ru

Никита Олегович Хусаинов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-3796>;
Scopus Author ID: 57193274791; eLibrary SPIN: 8953-5229;
e-mail: nikita_husainov@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Sergei V. Vissarionov, MD, PhD, D.Sc., Professor,
Corresponding Member of RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;
Scopus Author ID: 6504128319; eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

Dmitry N. Kokushin, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2510-7213>;
Scopus Author ID: 57193257768; eLibrary SPIN: 9071-4853;
e-mail: partgerm@yandex.ru

Nikita O. Khusainov, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-3796>;
Scopus Author ID: 57193274791; eLibrary SPIN: 8953-5229;
e-mail: nikita_husainov@mail.ru