

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

© А.Н. Филиппова, А.Г. Баиндурашвили, М.В. Согоян, С.Е. Хальчицкий,
Д.Н. Кокушин, М.А. Хардигов

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

Статья поступила в редакцию: 15.02.2018

Статья принята к печати: 26.04.2018

Актуальность. Одной из распространенных ортопедических патологий у детей 10–18 лет является идиопатический сколиоз, который диагностируют в 2–3 % случаев в общей структуре популяции.

Цель работы — провести сравнительный анализ распределения частоты аллелей и генотипов генов фолатного цикла по полиморфизмам *MTHFR* 677 C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs 1801131), *MTR* 2756 A>G (rs 1805087), *MTRR* 66 A>G (rs 1801394) у пациентов с идиопатическим сколиозом и у детей, не имеющих деформации позвоночника; проанализировать взаимосвязь исследованных молекулярно-генетических маркеров с развитием сколиоза.

Материалы и методы. Клинико-генетическое обследование было проведено у 48 детей с идиопатическим сколиозом и у 32 здоровых детей. Молекулярно-генетическое тестирование осуществляли методом ПЦР.

Результаты исследования и обсуждение. Нами выявлено, что в группе детей с идиопатическим сколиозом процент носителей патологических аллелей и генотипов выше, чем в популяции. Установлено, что у пациентов с идиопатическим сколиозом по сравнению с контрольной группой исследования достоверно выше количество патологических аллелей и генотипов по генам *MTHFR* (A1289C) и *MTRR*.

Заключение. В результате исследования установлено, что в группе детей с идиопатическим сколиозом процент носителей патологических аллелей и генотипов выше, чем в популяции.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз; дети; полиморфизм; гены фолатного цикла.

ASSOCIATION OF SPINE DEFORMATION PROGRESSION IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS AND FOLATE CYCLE GENE POLYMORPHISM

© A.N. Fillipova, A.G. Baindurashvili, M.V. Sogoyan, S.E. Khalchitskiy,
D.N. Kokushin, M.A. Khardikov

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

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2018;6(2):5-11

Received: 15.02.2018
Accepted: 26.04.2018

Background. One of the most common orthopedic pathologies in children aged 10–18 years is idiopathic scoliosis, which is diagnosed in 2%–3% of cases in the general population.

Aim. To compare the distributions of the allele frequencies and folate cycle gene genotypes among the *MTHFR* 677 C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs 1801131), *MTR* 2756 A>G (rs 1805087), and *MTRR* 66 A>G (rs 1801394) polymorphisms in patients with idiopathic scoliosis and in children without spinal deformity. To also analyze the relationship between the studied molecular-genetic markers and development of scoliosis.

Materials and methods. Clinical and genetic examinations were performed in 48 children with idiopathic scoliosis and 32 healthy children. Molecular-genetic testing was performed by polymerase chain reaction.

Results and discussion. We found that the percentage of carriers of pathological alleles and genotypes was higher in the children with idiopathic scoliosis than in the general population.

The number of pathological alleles and genotypes associated with the *MTHFR* (A1289C) and *MTRR* genes was significantly higher in patients with idiopathic scoliosis than in the control group.

Conclusion. We found that the percentage of carriers of pathological alleles and genotypes was higher in children with idiopathic scoliosis than in the population.

Keywords: idiopathic scoliosis; children; polymorphism; folate cycle genes.

Введение

Деформация позвоночника является одной из распространенных ортопедических патологий детского возраста. У детей 10–18 лет идиопатический сколиоз диагностируют в 2–3 % случаев в общей структуре популяции. Однако характер течения деформации позвоночника у пациентов с идиопатическим сколиозом различен: у одних искривление имеет быстрый темп прогрессирования, у других — величина деформации остается практически неизменной до окончания роста [1].

Согласно данным литературных источников можно выделить несколько групп факторов, имеющих наибольшее значение и оказывающих влияние на характер течения патологического процесса при идиопатическом сколиозе: анатомо-антропометрические параметры деформации позвоночника (величина торсии вершинного позвонка, угол основной дуги деформации по Cobb, специфическая ротация и др.) [2]; генетические наследственные предпосылки, различные мутации генов [3–5]; характеристика состояния окружающих тканей [6]; состояние эндокринной системы и гормональные нарушения [7]; сопутствующие аномалии развития позвоночного канала и спинного мозга [8, 9].

В настоящее время одним из ведущих направлений в исследовании этиологии и патогенеза идиопатического сколиоза является генетический анализ. Было проведено множество исследований по взаимосвязи между формированием деформации позвоночника и генетическими полиморфизмами и мутациями. Исследовали гены, кодирующие структуру соединительной ткани, такие как фибриллин (*FBN1*), эластин (*ELN*), коллаген 1-го типа A1 и A2 (*COL1A1*, *COL1A2*), коллаген 2-го типа A1 (*COL2A1*), агрекан (*ACAN*). Результаты работ не показали существования взаимосвязи полиморфизма этих генов с темпами прогрессирования идиопатического сколиоза [10, 11].

Несмотря на то что гены ферментов фолатного цикла не исследовали у больных с идиопатическим сколиозом, эти гены отвечают за активность ферментов реакций метилирования, которые от-

ветственны за многие ферментные превращения, включая обмен мелатонина. Учитывая тот факт, что дефицит и аномалии сигнальной системы мелатонина служат одним из этиологических факторов идиопатического сколиоза [12, 13], изменения в генах, отвечающих за кодирование в активности ферментов фолатного цикла, например *MTHFR*, могут быть связаны с идиопатическим сколиозом [14].

Гены *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* наиболее изучены среди генов фолатного цикла. Именно от активности ферментов, кодируемых этими генами, зависит количество и качество конечных продуктов обмена (фолатов) [15, 16].

С точки зрения определения тактики лечения пациента с идиопатическим сколиозом очень важно своевременно оценить характер течения деформации позвоночника на ранних стадиях развития деформации и выделить группу пациентов с прогрессирующим характером течения [17]. Это необходимо для осуществления адекватной терапии с целью коррекции искривления и предотвращения дальнейшего развития искривления. Выявление генетических факторов этиологии идиопатического сколиоза позволит понять дальнейший патогенез заболевания, спрогнозировать ход его развития и предотвратить возможное хирургическое вмешательство.

Целью данной работы стал анализ полиморфизма генов фолатного цикла у детей с прогрессирующим типом идиопатического сколиоза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы

Объектом исследования стали результаты обследования детей с идиопатическим сколиозом третьей и четвертой степеней с прогрессирующим течением.

Все пациенты и/или их представители дали письменное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Всего за период с 2016 по 2017 г. клиническое и молекулярно-генетическое обследование

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по вариантам деформации позвоночника

Вариант деформации позвоночника	Девочки	Мальчики
Грудной	27	5
Грудопоясничный	3	0
Поясничный	1	4
S-образный	7	1
Всего	38	10

проведено у 48 детей с прогрессирующим течением идиопатического сколиоза в возрасте от 14 до 18 лет с законченным костным ростом (тест Риссера — 4–5 баллов). Среди обследованных было 10 мальчиков и 38 девочек. Угол деформации варьировал от 38 до 146°, в среднем — 92°. В группу исследования не входили дети младше 14 и старше 18 лет, а также с пороками развития спинного мозга и позвоночного канала. В клинической картине неврологические нарушения не отмечались ни у одного ребенка.

По локализации основных сколиотических дуг в исследование входили пациенты с грудным (32 человека), поясничным (5), грудопоясничным (3) и комбинированным (8) идиопатическим сколиозом (табл. 1).

У детей с идиопатическим сколиозом проведено молекулярно-генетическое исследование. Исследовали полиморфные варианты генов ключевых ферментов обмена фолатов: *MTHFR* 677 C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs 1801131), *MTR* 2756 A>G (rs 1805087), *MTRR* 66 A>G (rs 1801394).

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК детей с прогрессирующим течением идиопатического сколиоза, выделенные из лейкоцитов периферической крови.

Для сравнения распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов была сформирована контрольная группа, которая состояла из 32 детей в возрасте от 14 до 18 лет, которые не имели ортопедической патологии и деформации позвоночника. Критериями отбора в контрольную группу явились здоровые дети в возрасте от 14 до 18 лет с законченным костным ростом (тест Риссера — 4–5 баллов).

В рамках работы проводили генотипирование четырех полиморфизмов (SNP-маркеры) трех генов: *MTHFR* 677 C>T (rs 1801133), *MTHFR* 1298 A>C (rs 1801131), *MTR* 2756 A>G (rs 1805087), *MTRR* 66 A>G (rs 1801394).

Анализ генетических полиморфизмов осуществляли наборами реагентов «SNP-Скрин» («Синтол», Россия) для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК методом ПЦР в режиме реального времени (Real-time ПЦР) на анализаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

В ходе исследования проводили статистическую обработку 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты распределения генотипов в группе детей с идиопатическим сколиозом и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Известно, что генотип С677Т гена *MTHFR* встречается в популяциях с достаточно большой частотой, до 20 % у европеоидной расы. Одновременно с этим генотип С677Т обнаруживается у 5–15 % европейцев [18, 19]. Наиболее изученной мутацией гена *MTHFR* является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм *MTHFR* обозначается как полиморфизм С677Т и наследуется аутосомно-рецессивно. У лиц, гомозиготных по данной мутации (Т677Т), отмечают термоллабильность *MTHFR* и снижение активности фермента примерно до 35 % от среднего значения. Полученные в ходе нашей работы данные несколько отличаются от популяционных значений у европеоидной расы. В контрольной группе исследования на основании литературных данных гетерозиготный генотип (С677Т) наблюдали в 31 % случаев, а у детей с идиопатическим сколиозом

Таблица 2

Распределение генотипов у детей в группе с идиопатическим сколиозом и контрольной группе

Ген	Генотип	Идиопатический сколиоз, % <i>n</i> = 48	Контрольная группа, % <i>n</i> = 32
<i>MTHFR</i>	C677C	54	56
	C677T	40	31
	T677T	6	13
<i>MTHFR</i>	A1298A	35*	59*
	A1298C	50*	28*
	C1298C	15	13
<i>MTR</i>	A2756A	58	62,5
	A2756G	40	37,5
	G2756G	2	0
<i>MTRR</i>	A66A	38*	19*
	A66G	19*	47*
	G66G	44	34

Примечание: * $p < 0,005$.

в 40 % случаев, что превышало данные показатели в европейской популяции. Одновременно с этим необходимо отметить, что гомозиготный генотип (T677T) в контрольной группе исследования выявлен в 13 % наблюдений, что оказалось выше, чем в группе детей с идиопатическим сколиозом — 6 %, но укладывалось в показатели среднестатистических популяционных значений европеоидной расы в обеих группах.

Другим вариантом полиморфизма гена *MTHFR* является замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298. Подобный полиморфизм приводит к замене остатка глутамина на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением активности. У лиц, гомозиготных по полиморфизму A1298C, отмечается снижение активности *MTHFR* примерно до 60 % от нормы [19, 20]. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (A1298C) менее изучен, частота встречаемости генотипов A1298C, C1298C в популяции равна 20–30 %. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные об изолированной встречаемости гомозиготных и гетерозиготных полиморфизмах генов в группах исследования. При этом в европеоидной расе частота встречаемости гетерозиготного генотипа A1298C составляет 47,2 %, а гомозиготного C1298C — 8,8 %. В проведенном исследовании в группе здоровых детей генотип A1298C был выявлен в 28 % наблюдений, что достоверно ниже статистических данных по европеоидной расе, а C1298C — в 13 %, что несколько выше. При этом нужно отметить, что в нашей группе детей с идиопатическим сколиозом генотипы A1298C, C1298C встречаются достоверно чаще, чем в европейской популяции (на основании литературных данных): в 50 % случаев

гетерозиготный генотип и в 15 % гомозиготный ($p < 0,005$) и в 2 раза чаще (65 % суммарно), чем в популяции в целом (20–30 %).

Частота встречаемости в популяции генотипов A2756G, G2756G B₁₂-зависимой метионин синтазы (*MTR*: 2756 A>G) составляет 20–30 % [19, 21, 22]. При этом в проводимом исследовании частота встречаемости генотипов A2756G, G2756G как в группе здоровых детей, так и у детей с идиопатическим сколиозом оказалась значительно выше, чем в общей популяции — 42 и 37,5 % соответственно. Полученные результаты исследования данного гена в контрольной группе и группе детей с идиопатическим сколиозом не имеют достоверно значимых различий, в связи с этим оценка его полиморфизма не может быть использована как клинико-диагностический критерий характера течения деформации позвоночника.

Полиморфизм гена метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) (A66G) влечет за собой нарушение метаболизма гомоцистеина и повышение его концентрации в крови. *MTRR* связан с дефектами развития нервной трубки. Частота встречаемости генотипов A66G, G66G равна 40–50 % в популяции [19]. В проведенном исследовании частота встречаемости генотипов A66G, G66G в обеих группах пациентов оказалась выше, чем в популяции: 57 % в основной группе и 66 % в контрольной. При этом нужно отметить, что достоверной разницы в частоте встречаемости суммарно генотипов A66G, G66G между группой здоровых детей и пациентов с идиопатическим сколиозом не выявлено. В группе здоровых детей чаще встречался гетерозиготный генотип (A66G) — в 47 % случаев, а генотип G66G — в 19 % случаев, у детей с идиопатическим сколиозом генотип A66G наблюдался в 19 %, а генотип G66G — в 38 % ($p < 0,005$). Вы-

явленные различия генотипов по полиморфизму A66G у пациентов с идиопатическим сколиозом и группы здоровых детей говорят о большей частоте встречаемости гомозиготного полиморфизма G66G в группе детей с деформацией позвоночника. Полученные результаты могут являться одним из критериев прогрессирующего характера течения искривления позвоночного столба у детей.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что в группе детей с идиопатическим сколиозом процент носителей патологических аллелей и генотипов выше, чем средние показатели в популяции. Обнаружено, что у детей с прогрессирующим характером течения идиопатического сколиоза по сравнению с контрольной группой достоверно выше количество патологических аллелей и генотипов по генам *MTHFR* (A1289C) и *MTRR* ($p < 0,005$). В ходе исследования установлено, что у детей с прогрессирующим типом идиопатического сколиоза отмечены высокая частота встречаемости полиморфизма гена *MTRR* по сравнению с популяционной и существенные различия по частоте встречаемости генотипов AG, GG по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты могут послужить основой для оценки характера течения деформации позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом и темпов прогрессирования искривления позвоночного столба у пациентов с данной патологией, что, в свою очередь, позволит выделить пациентов группы риска с прогрессирующим характером течения деформации и своевременно определить тактику комплексной терапии данной группы детей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование осуществлено в рамках НИР при поддержке ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

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

Список литературы

- Negrini S, De Mauroy JC, Grivas TB, et al. Actual evidence in the medical approach to adolescents with idiopathic scoliosis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014;50(1):87-92.
- Perdriolle R, Vidal J. Thoracic idiopathic scoliosis curve evolution and prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1985;10(9):785-791.
- Ryzhkov II, Borzilov EE, Churnosov MI, et al. Transforming growth factor beta 1 is a novel susceptibility gene for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(12):E699-704. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
- Cheung KM, Wang T, Qiu GX, Luk KD. Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop*. 2008;32(6):729-734. doi: 10.1007/s00264-007-0393-y.
- Lam TP, Hung VW, Yeung HY, et al. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(15):1211-1217. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ebab39.
- Wajchenberg M, Martins DE, Luciano Rde P, et al. Histochemical analysis of paraspinal rotator muscles from patients with adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e598. doi: 10.1097/MD.0000000000000598.
- Дудин М.Г. Идиопатический сколиоз: Фронтальная дуга // Сборник тезисов международного симпозиума «Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника: Методы лечения»; Москва, 12–14 ноября 2003 г. – М., 2003. – С. 23–25. [Dudin MG. Idiopathic scoliosis: Frontal arch. In: Proceedings of the International Symposium “Adaptation of various systems of the body with scoliotic deformity of the spine: Methods of treatment”; Moscow, 2003 Nov 12-14. Moscow; 2003. P. 23-25. (In Russ.)]
- Виссарионов С.В., Соболев А.В., Ефремов А.М. Хирургическая коррекция деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе: история и современное состояние (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1. – С. 138–145. [Vissarionov SV, Sobolev AV, Efremov AM. Surgical correction of spinal deformity in idiopathic scoliosis: the history and current state (review). *Traumatologiya i Ortopediya Rossii*. 2013;(1):138-145. (In Russ.)]
- Глаголев Н.В., Козлитина Т.Н. Сколиоз и аномалии краниовертебрального перехода: взаимосвязь или сочетание? // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. [Glagolev NV, Kozlitina TN. Scoliosis and anomalies of the craniovertebral transition: correlation or combination? *Journal of New Medical Technologies. eJournal*. 2014;(1). (In Russ.)]. doi: 10.12737/4795.
- Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Терентьев В.П. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции // Клиническая нефрология. – 2010. – № 5. – С. 41–44. [Batyushin MM, Vrublevskaya NS, Terentev VP. Predicting the course of chronic heart failure, complicated by the development of renal dysfunction. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2010;(5):41-44. (In Russ.)]

11. Белоусов Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 28–38. [Belousov DY. Quality of life related to children's health: a review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008;(2):28-38. (In Russ.)]
12. Machida M, Dubousset J, Yamada T, Kimura J. Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression – a prospective study. *J Pineal Res*. 2009;46(3):344-348. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00669.x.
13. Man GC, Wang WW, Yim AP, et al. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16484-16499. doi: 10.3390/ijms150916484.
14. Morningstar MW, Strauchman MN, J. Stitzel C, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Mutations in Patients with Idiopathic Scoliosis: A Clinical Chart Review. *Open J Genet*. 2017;7(1):62-67. doi: 10.4236/ojgen.2017.71006.
15. Вайнер А.С., Жечев Д.А., Ширшова А.Н., и др. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 4. – С. 7–12. [Vayner AS, Zhechev DA, Shirshova AN, et al. The system of the folate metabolism and congenital malformations: effect of the maternal genotype. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2012;(4):7-12. (In Russ.)]
16. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Момот А.П. Качество жизни подростков при наличии полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) // Сборник материалов XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»; Москва, 14–17 февраля 2013. – М., 2013. – С. 614. [Strozenko LA, Gordeev VV, Momot AP. Quality of life of adolescents in the presence of polymorphism of the methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene. In: Proceedings of the 17th Congress of pediatricians of Russia “Current problems in Pediatrics”; Moscow, 2003 Feb 14-17. Moscow; 2013. P. 614. (In Russ.)]
17. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., и др. Хирургическое лечение деформаций позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом транспедикулярными спинальными системами. – СПб., 2014. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Belyanchikov SM, et al. Surgical treatment of spinal deformities in children with idiopathic scoliosis spinal pedicle systems. Saint Petersburg; 2014. (In Russ.)]
18. Горовенко Н.Г., Ольхович Н.В., Россоха З.И., и др. Влияние полиморфизма C677T гена MTHFR на фолатный статус и уровень гомоцистеина в сыворотке крови детей с когнитивными расстройствами // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики. – Киев–Луганск, 2010. – С. 61–70. [Gorovenko NG, Ol'khovich NV, Rossokha ZI, et al. Influence of C657T polymorphism of the MTHFR gene on folate status and serum homocysteine levels in children with cognitive disorders. In: Current problems of obstetrics and gynecology, clinical immunology and medical genetics. Kiev-Lugansk; 2010. P. 61-70. (In Russ.)]
19. Гречанина Е.Я., Маталон Р., Гречанина Ю.Б., и др. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 6. – С. 57–65. [Grechanina EY, Matalon R, Grechanina YB, et al. Hereditary sulfur amino acid metabolic disturbances. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009;53(4):57-65. (In Russ.)]
20. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10. – № 1. – С. 91–96. [Fetisova IN, Dobrolyubov AS, Lipin MA, Polyakov AV. The polymorphism of folate metabolism genes and human diseases. *Journal of New Medical Technologies*. 2007;10(1):91-96. (In Russ.)]
21. Трифанова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и неравновесие по сцеплению в локусе метилентетрагидрофолатредуктазы // Генетика. – 2008. – Т. 44. – № 10. – С. 1410–1419. [Trifanova EA, Spiridonova MG, Stepanov VA. Genetic diversity and the structure of linkage disequilibrium in the methylenetetrahydrofolatereductase locus. *Genetika*. 2008;44(10):1410-1419. (In Russ.)]
22. Ozer I, Ozcetin M, Karaer H, et al. Retrospective approach to methylenetetrahydrofolate reductase mutations in children. *Pediatr Neurol*. 2011;45(1):34-38. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.019.

Сведения об авторах

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.

Алексей Георгиевич Баиндурашвили — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: turner01@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>.

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.

Alexey G. Baindurashvili — MD, PhD, Professor, Member of RAS, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: turner01@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>.

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

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.

Михаил Александрович Харди́ков — клинический ординатор ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.

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

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

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.

Mikhail A. Khardikov — Clinical Resident of The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia.