

Экспериментальные модели сколиоза на животных для понимания этиологии идиопатического сколиоза

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

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

Резюме

Идиопатический сколиоз – распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее 2–3 % детей и подростков во всем мире. Этиология и патогенез сколиотической деформации позвоночника до сих пор не раскрыты, несмотря на многочисленные многолетние исследования. Моделирование сколиоза на животных может стать основой, позволяющей изучить возможные этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования рассматриваемой патологии и перспективы возможного лечения сколиоза в будущем. На сегодняшний день создано и изучено множество разных типов моделей сколиотической болезни. Целью настоящего обзора явился анализ литературных данных моделирования сколиоза на животных для понимания этиологического фактора идиопатического сколиоза у человека. **Материал и методы.** Обзор выполнен с использованием баз данных электронных информационных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru. Анализ проведен по следующим поисковым словам: «идиопатический сколиоз», «экспериментальная модель сколиоза», «модель сколиоза на животных», «механические модели сколиоза», «модели резекции пинеальной железы», «генетические модели сколиоза». **Результаты.** Анализ данных научной литературы подтверждает высокую значимость экспериментальных моделей сколиоза на животных для изучения этиологии идиопатического сколиоза. В обзоре обобщены и проанализированы сведения об основных направлениях моделирования сколиотической деформации: механические, нейроэндокринные и генетические модели. **Заключение.** Модели сколиоза, представленные в литературе, осуществлены с разной степенью успешности и не смогли прояснить вопроса этиологии патологии позвоночника, однако они являются полезным средством для тестирования вмешательств, направленных на исправление и предотвращение деформации. Разработка оптимальной экспериментальной модели сколиоза на животных в дальнейшем позволит преодолеть имеющиеся ограничения в определении этиологического фактора идиопатического сколиоза и описать процессы развития болезни, характерные для человека.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, экспериментальная модель, модели сколиоза на животных, механические модели сколиоза, модели резекции пинеальной железы, генетические модели сколиоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

Для цитирования: Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Экспериментальные модели сколиоза на животных для понимания этиологии идиопатического сколиоза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):49–61. doi: 10.18699/SSMJ20220404

Experimental animal models of scoliosis for understanding the etiology of idiopathic scoliosis

E.L. Strokovaya, N.Yu. Pakhomova, A.F. Gusev, A.M. Zaydman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17,*

Abstract

Idiopathic scoliosis is a common disease of the musculoskeletal system, affecting 2–3% of children and adolescents worldwide. The etiology and pathogenesis of scoliotic spinal deformity have not yet been disclosed, despite numerous long-term studies. Animal modeling of scoliosis can become the basis for studying possible etiological factors and pathogenetic mechanisms of the formation of the pathology in question and the prospects for possible treatment of scoliosis in the future. To date, many different types of models of scoliotic disease have been created and studied. The purpose of this review was to analyze the literature data on animal modeling of scoliosis in order to understand the etiological factor of idiopathic scoliosis in humans. **Material and methods.** The review was carried out using databases of electronic information resources PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru. The analysis of scientific literature was carried out according to the search words: “idiopathic scoliosis”, “experimental model of scoliosis”, “animal model of scoliosis”, “mechanical models of scoliosis”, “pineal gland resection models”, “genetic models of scoliosis”. **Results.** The analysis of scientific literature data confirms the high importance of experimental animal models of scoliosis for the study of the etiology of idiopathic scoliosis. The review summarizes and analyzes data on the main directions of modeling scoliotic deformity: mechanical, neuroendocrine and genetic models. **Conclusions.** The models of scoliosis presented in the literature have been implemented with varying degrees of success and have not been able to clarify the etiology of spinal pathology, but they are a useful tool for testing interventions aimed at correcting and preventing deformity. The development of an optimal experimental model of scoliosis in animals will further overcome the existing limitations in determining the etiological factor of idiopathic scoliosis and describe the processes of disease development characteristic of humans.

Key words: idiopathic scoliosis, experimental model, animal models of scoliosis, mechanical models of scoliosis, pineal gland resection models, genetic models of scoliosis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

Citation: Stroková E.L., Pakhomova N.Yu., Gusev A.F., Zaydman A.M. Experimental animal models of scoliosis for understanding the etiology of idiopathic scoliosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):49–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220404

Введение

Сколиоз – это деформация позвоночника, характеризующаяся искривлением во фронтальной, сагиттальной и поперечной плоскостях [1]. Термином «сколиоз» принято определять любое искривление позвоночника с углом Кобба $>10^\circ$, диагностируемое на переднезаднем рентгеновском изображении [2]. Данный термин чаще всего ассоциируется с идиопатическим сколиозом (ИС) – наиболее распространенным нарушением опорно-двигательного аппарата в детском и подростковом возрасте. К идиопатическим относится 80 % всех известных сколиозов, причины происхождения которых не известны [3]. ИС проявляется незадолго до полового созревания или во время него. В периоды активного роста скелета риск прогрессирования деформации увеличивается. Заболевание чаще встречается у девочек, чем у мальчиков [4]. Сколиоз вызывает значительную степень дискомфорта, начиная от изменения позы, походки, хронической боли в спине и заканчивая затрудненным дыханием, возникающим из-за сдавливания жизненно важных органов в грудной клетке [5]. Лечение варьируется в зависимости от тяжести и прогрессирования деформации и может быть консервативным (наблюдение и ортопедические меры) на ранних стадиях или

хирургическим в запущенных или прогрессирующих случаях [6]. Часто хирургические манипуляции приводят к еще более плохим перспективам для качества жизни, чем сам сколиоз [7].

Многочисленные исследования сколиотической деформации позвоночника не смогли раскрыть этиологию и патогенез рассматриваемого заболевания. ИС не поддается пониманию отчасти из-за его генетической сложности. В последние годы успехи были достигнуты в результате недавних исследований общегеномных ассоциаций (GWAS) и благодаря методам секвенирования нового поколения (NGS) [8]. Значительным препятствием для выявления этиологического фактора ИС является отсутствие экспериментальной модели, позволяющей изучить генетические и биологические механизмы формирования патологии. Создание модели на животных осложняется тем, что часть исследователей связывают формирование сколиотической деформации с «двуногим» состоянием тела человека. Руководствуясь данной теорией, можно сделать вывод, что вероятная предпосылка развития сколиоза у человека обусловлена прямохождением, и сколиоз является так называемой расплатой за строго вертикальное положение тела [2]. Однако деформации позвоночника (врожденный сколиоз, кифосколиоз и др.) наблюдаются у других видов

позвоночных, в частности у четвероногих животных (мыши, кошки, собаки) и даже у водоплавающих (рыбы, киты) [9–11]. Разработка экспериментальной модели сколиоза на животных, по биомеханическим параметрам наиболее близкой к человеку, позволит исследовать генетические механизмы формирования патологии и обеспечит понимание развития заболевания у человека.

Цель настоящего обзора – анализ литературных данных моделирования сколиоза на животных для понимания этиологии ИС у человека.

Материал и методы

Проведен анализ научной литературы, анонсированной в базах данных электронных информационных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru, поиск выполнялся по ключевым словам «идиопатический сколиоз», «экспериментальная модель сколиоза», «модель сколиоза на животных», «механические модели сколиоза», «модели резекции пинеальной железы», «генетические модели сколиоза». В анализ включены статьи, написанные на русском, английском и французском языках. Глубина поиска составляла период 1959–2021 гг. и определялась фундаментальностью исследований.

Модели сколиоза на животных

Первые попытки создания модели сколиотической болезни у животного были предприняты после начала исследований этиологического фактора сколиоза у человека. За последние десятилетия разработано и опробовано более 200 различных моделей сколиоза, представляющих собой обширную и достаточно разнородную группу. Основа предложенных моделей сильно варьируется – от неврологической причины до генетической мутации и морфометрических изменений, приводящих к неблагоприятным биомеханическим дисбалансам, вплоть до многофакторного нарушения развития позвоночника. Выделяют несколько основных направлений моделирования сколиоза на животных: модели резекции пинеальной железы (нейроэндокринные), механические модели и генетические модели [2]. Разработанные модели представлены экспериментами на двуногих и четвероногих животных, а также рыбах. Несмотря на то что двуногие и четвероногие не имеют одинаковых векторов осевой нагрузки и напряжения, однако все позвоночные испытывают механические нагрузки и скручивание позвоночника при перемещении в окружающей среде, независимо от того, являются они наземными или водными [12]. Доступность и эффективность моделей на четвероногих животных и наличие генетических сходств у людей и рыб способство-

вали их использованию в экспериментальных исследованиях.

Механические модели

Системное взаимодействие внешних и внутренних компонентов опорно-двигательного аппарата человека (кости, хрящи, соединительная ткань, мышцы, периферическая нервная система) имеет важное значение в развитии и поддержании гомеостаза позвоночника. Дефекты в одном или нескольких из этих компонентов могут приводить к формированию деформации позвоночного столба. Например, возникновению нестабильности позвоночника способствуют незначительные дефекты иннервации параспинальных мышц и межпозвоночного диска [13]. В связи с этим начальные исследования патогенеза ИС основаны на эмпирическом тестировании разнообразных механистических идей на моделях животных. Большинство моделей ИС было создано путем установления механической асимметрии с помощью фиксации, привязывания или резекции осевых тканей. Первые данные по экспериментальному сколиозу путем систематического резекционного анализа были получены на кроликах [14, 15]. В дальнейшем исследования на мышах показали, что односторонняя остеотомия ребер или нехирургическая деформация грудной клетки приводят к прогрессирующему грудному сколиозу (рис. 1) [16]. Представленные данные согласуются с полученными ранее результатами [17, 18] и подтверждают модель, в которой биомеханическое разъединение грудной клетки и позвоночника может привести к возникновению и прогрессированию сколиоза.

Моделирование сколиотической деформации на животных с использованием механической асимметрии стало одним из предпочтительных методов индукции сколиоза, приводящих к высокой частоте воспроизведения результатов. Методика была применена к широкому спектру видов, включая также крупных животных – козлят [20, 21], свиней (рис. 2) [22–24], телят [25]. Результаты исследований стали широко применяться в доклинических испытаниях различных устройств для коррекции сколиоза [26].

После успеха резекции ребер у четвероногих животных данный метод был применен на двуногих, являющихся наиболее привлекательным вариантом для моделирования деформации позвоночника, поскольку, как и люди, подвержены воздействию на позвоночник осевых сил, вторичных по отношению к гравитации. Индуцирование сколиоза через резекцию ребер было показано на цыплятах [27] и приматах [28]. Полученные данные согласовались с аналогичными экспериментами на четвероногих животных.

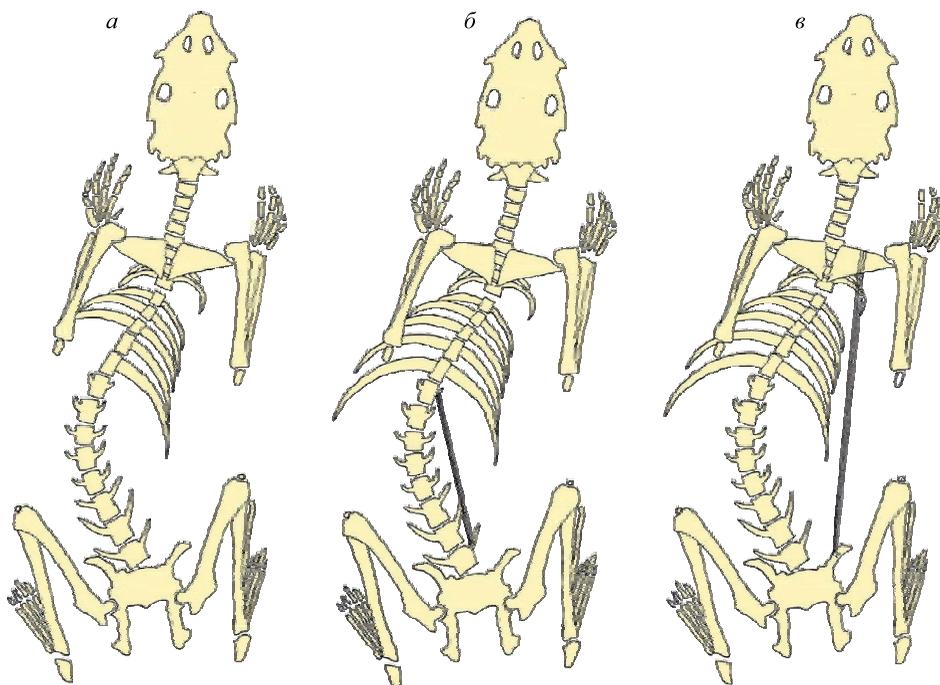


Рис. 1. Механическая асимметрия вдоль позвоночника четвероногого животного, созданная путем односторонней резекции ребер и реберно-позвоночного сустава (а), односторонней привязки между поперечными отростками ипсилатеральных позвонков (б) или односторонней привязки между ипсилатеральным тазом и лопаткой (в) [19]

Fig. 1. Mechanical asymmetry along the spine of a four-legged animal, created by unilateral resection of the ribs and the rib-vertebral joint (a), unilateral tethering between the transverse processes of the ipsilateral vertebrae (б) or unilateral tethering between the ipsilateral pelvis and the scapula (в) [19]

В последующие годы было высказано предположение, что кроме внутренних дефектов осевого скелета значительный вклад в патогенез ИС могут вносить компоненты, связанные с функционированием позвоночника, такие как дисфункциональный сенсомоторный контроль, асимметрия полукружного канала и вестибулярные дефекты [29, 30]. Показано, что односторонняя резекция внутреннего уха или вестибулярных структур у лягушки приводит к прогрессирующему

сколиозу без дисплазии позвонков [31]. Таким образом, механические модели сколиоза на животных могут служить подтверждением того, что как структурные, так и нервно-мышечные асимметрии в периоды развития позвоночника могут приводить к развитию сколиотической деформации. В периоды быстрого роста даже незначительные дефекты биомеханических свойств элементов позвоночника могут быть первичными для инициации сколиоза. Представленные моде-

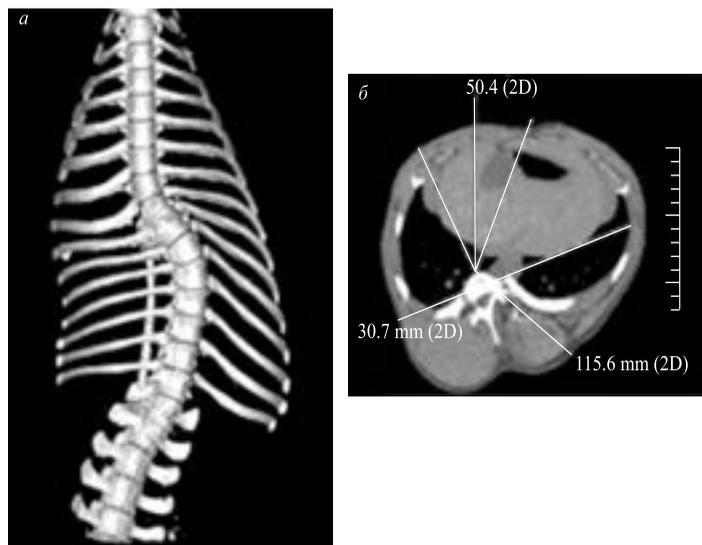


Рис. 2. Модель раннего сколиоза у свиньи Ландраса, индуцированная задней асимметричной спинно-мозговой привязью: переднезадний рентгеновский снимок (а), корональная компьютерная томография позвоночника и грудной клетки (б) [23]

Fig. 2. A model of early scoliosis in a Landrace pig induced by a posterior asymmetric spinal tether: anterior-posterior X-ray (a), coronal computed tomography of the spine and chest (б) [23]

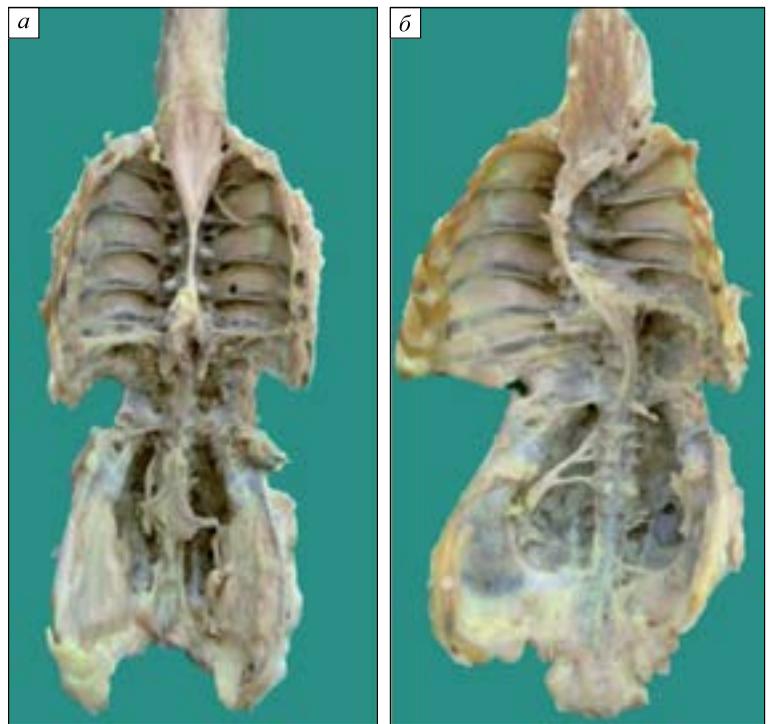


Рис. 3. Типичный образец позвоночника цыпленка после пинеалэктоми: прямой позвоночник (контрольная группа без хирургического вмешательства) (а), сколиотическая деформация позвоночника после хирургической пинеалэктоми (б) [38]

Fig. 3. A typical sample of the chicken spine after pinealectomy: straight spine (control group without surgery) (a), scoliotic deformity of the spine after surgical pinealectomy (б) [38]

ли расширяют возможности для изучения хирургических вмешательств, которые направлены на уменьшение установленной деформации.

Нейроэндокринные модели

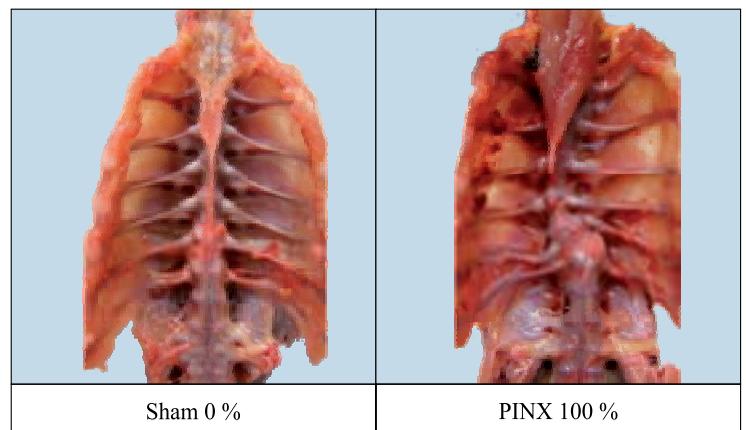
Наиболее распространенная нейроэндокринная модель сколиоза основана на резекции пинеальной железы и представлена экспериментами на курах [32]. После того как у цыпленка, подвергнувшегося пинеалэктоми (хирургической абляции шишковидной железы, PINX), сформировалось искривление позвоночника, возникла гипотеза о том, что нейроэндокринный белок мелатонин играет важную роль в развитии сколиоза. Прогрессирование сколиоза на фоне дефицита мелатонина у кур [33] после удаления шишковидной железы впервые наблюдалось в 1959 г. У цыплят, которые после вылупления подвергались

пинеалэктоми, в 52–100 % случаев наблюдалось развитие резкой деформации позвоночника. Модель была дополнительно подтверждена, когда у цыплят с резецированной пинеальной железой, которым вводили мелатонин или серотонин, сколиоз не развивался [34–37]. В более поздних исследованиях порок развития позвоночника наблюдался у 93 % цыплят с удаленным шишковидным телом (рис. 3) [38]. В контрольной группе формирования деформации позвоночника не происходило.

Показано, что частота образования боковой кривизны позвоночника после хирургической пинеалэктоми из-за различий в сроках наблюдения может значительно варьировать (рис. 4) [32, 39, 40]. Было высказано предположение, что дисфункция специфических рецепторов мелатонина в спинном мозге из-за снижения выработ-

Рис. 4. Формирование сколиоза у цыплят Камей. Пинеалэктомия (PINX) произведена цыплятам через три дня после вылупления. Через 34 дня после операции все цыплята в группе PINX продемонстрировали сколиоз. В контрольной группе с фиктивной операцией (Sham) сколиоза не обнаружено [32]

Fig. 4. Formation of scoliosis in Cameo chickens. Pinealectomy (PINX) is performed on chicks three days after hatching. 34 days after surgery, all chickens in the PINX group showed scoliosis. No scoliosis was detected in the control group with a fictitious operation (Sham) [32]

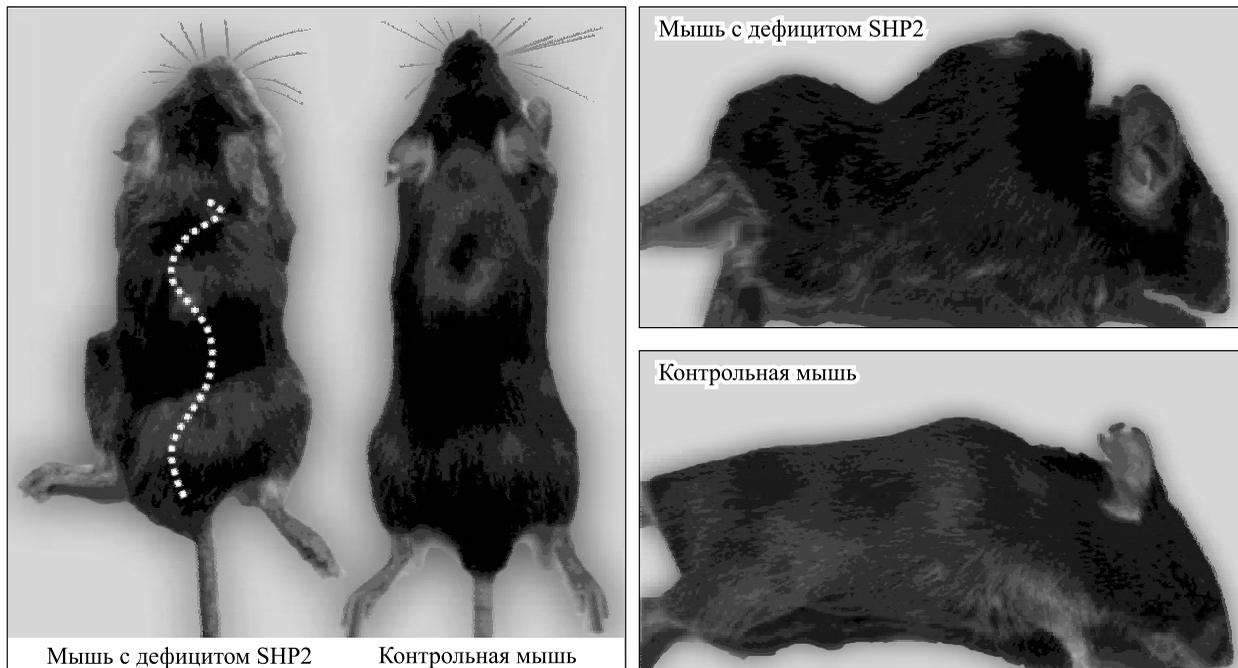


ки гормона может быть ответственна за развитие различных деформаций позвоночника, таких как сколиоз [39, 41].

В последующем данная модель была протестирована на млекопитающих и показала, что у крыс с пинеалэктомией сколиотическая деформация развивается только в том случае, если они становятся двуногими (путем хирургического

удаления одной пары конечностей), косвенно подтверждая, что осевая нагрузка на позвоночник играет неотъемлемую роль в развитии сколиоза. Исследования по моделированию сколиоза с индуцированным дефицитом мелатонина не нашли подтверждения у высших млекопитающих и молодых приматов [42–44]. В немногочисленных работах по хирургической или химической резек-

a



b



Рис. 5. Внешний вид мышей с дефицитом гена SHP2 в хондроцитах (a) и рентгенографическая оценка позвоночника, демонстрирующая у них сколиоз и кифоз, переднезадняя и боковая проекции (б) [55]

Fig. 5. The appearance of a mouse with a deficiency of the SKP2 gene in chondrocytes (a) and radiographic evaluation of the spine, demonstrating scoliosis and kyphosis in them, antero-posterior and lateral projections (б) [55]

пии шишковидной железы у человека по поводу опухоли показано, что ни у одного из детей не развились сколиотические деформации [43, 45]. Таким образом, роль мелатонина в развитии сколиоза у примитивных видов неоспорима, однако у людей эти данные остаются гипотетическими [44, 46–48].

Генетические модели

Инновации в методе секвенирования в последние десятилетия способствовали быстрому и значительному расширению генетических исследований сколиоза [49]. Возникновение новых методов генетического анализа и совершенствование уже существующих на фоне создания генетически определенных линий лабораторных животных позволили продвинуться вперед в вопросе этиологии ИС. Анализ связей в семьях и общегеномные исследования ассоциаций (GWAS) в спорадических случаях [50] определили большое количество генов-кандидатов, связанных с патогенезом сколиоза. Выявленные гены были экстраполированы на модели сколиоза у животных. Исследования на наследуемых моделях способствовали более глубокому пониманию генетики нормального позвоночника и особенностей патогенеза сколиоза у человека. Использование генетически определенных моделей лабораторных животных выявило наследуемые генетические поражения, которые способствуют развитию сколиоза [51–54].

Мыши являются распространенной генетической моделью для изучения сколиоза, поскольку их геном тщательно изучен. Существует несколько мутантных штаммов мышей с признаками, характерными для ИС, причем большинство из них является результатом дефектов в развитии или гомеостазе соединительных тканей и хрящей [55]. Методами генной инженерии с помощью введения тамоксифена получены генетически модифицированные мыши с индуцируемой делецией гена протеин-тирозинфосфатазы-2 SHP2, фермент в их хондроцитах инактивируется во время ювенильной стадии роста начиная с 4-недельного возраста мыши. В течение двух недель с момента начала дефицита SHP2 развивалась прогрессирующая кифосколиотическая деформация (грудной лордоз и груднопоясничный кифосколиоз) (рис. 5) [55].

P.F. Giampietro et al. [56] выполнили анализ базы данных генома мыши по фенотипической категории, показавший, что животные с рядом мутаций демонстрировали сколиотический фенотип. Среди генов, несущих мутации, ответственных за деформацию их позвоночника, имеются аналоги у человека, включая *Pax1*, *Dll3*, *Wnt3a*,

Ky, *Lmx1a*, *Fbn2* и *Sim2*. Таким образом, значительная часть исследований моделирования сколиоза проведена на четвероногих животных. В то же время известно, что они не подвержены таким осевым нагрузкам и спинному напряжению, как двуногие. Подобное замечание можно отнести и к рыбам, строение позвоночника и центр тяжести которых отличны от таковых у человека. Однако опыт наблюдения за лежащими больными [14] позволил сделать вывод, что сколиотическая деформация может возникать и прогрессировать в позвоночнике, ориентированном в горизонтальной плоскости и свободном от дорсальной силы тяжести.

Одной из моделей животных с естественной деформацией позвоночника является гуппи (*Poecilia reticulata*). Исследования рыбок гуппи с искривлением позвоночника [57] продемонстрировали, что деформация может развиваться и у не-двуногих животных, в частности у рыб, и близка формированию ИС у человека (рис. 6).

У гуппи возможно образование боковой кривизны позвоночника в разное время после рождения. Предложенная модель была использована для изучения первичных факторов, участвующих в развитии искривления осевого скелета в отсутствие гравитации [58]. Обнаружен полигенный тип наследования с преобладанием большей деформации позвоночника у особей женского пола. K.F. Gorman et al. показали, что аналогично людям гуппи имитируют широкую изменчивость фенотипа с разным возрастом начала, скоростью прогрессирования и величиной кривой.

В качестве экспериментальной модели сколиоза в последние десятилетия используются мутанты зебрафиш (*Danio rerio*) с недостаточным Wnt-сигналингом (мутации протеин-тирозинкиназы-7). Исследования показывают, что зебрафиш, несущие мутации в гене *ptk7*, – это первая генетически определенная модель развития человеческого ИС (рис. 7) [51]. Установлено, что люди и рыбы имеют много генетических сходств, которые могут быть полезны при дальнейшем исследовании этиологии сколиоза. Выделенные последовательности генов у рыб имеют соответствия последовательностям у людей, включая гены, участвующие в дифференцировке остеобластов и хондроцитов, образовании костей и мышц [19]. В клинических работах показано, что сверхэкспрессия гена *LBX1* связана с ИС у человека и является причиной деформации у зебрафиш [59]. В основном прозрачные тела рыбок делают их все более ценными объектами для изучения постэмбрионального развития скелета и заболеваний позвоночника [60–62].

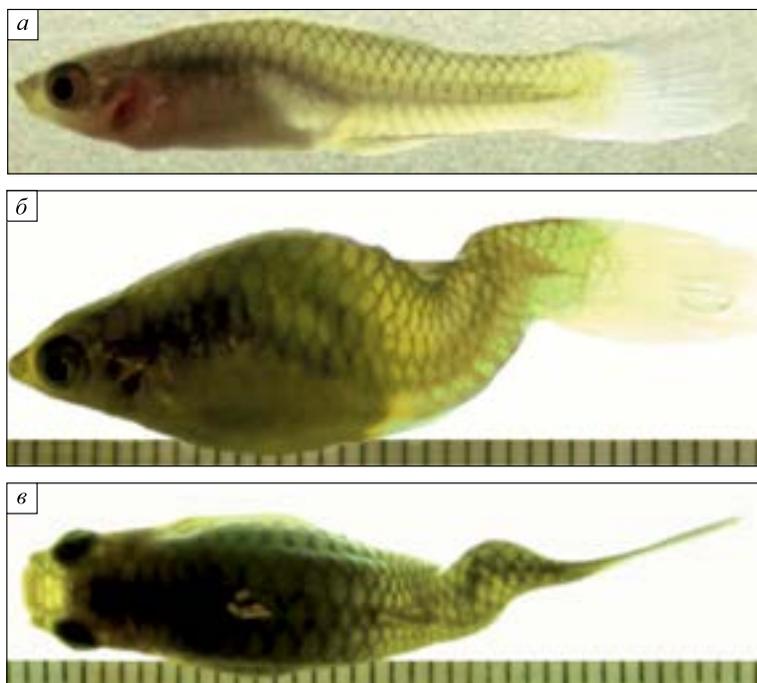


Рис. 6. Деформация позвоночника у гуппи (*Poecilia reticulata*): сагиттальный профиль нормального животного (а); сагиттальный профиль (б) и вид сверху самца с деформацией (в) [57]

Fig. 6. Spinal deformity in guppy fish (*Poecilia reticulata*): sagittal profile of a normal animal (a); sagittal profile (б) and top view of adult male with deformity (в) [57]

В последние годы появляются исследования [63], показывающие, что в качестве молекулярной модельной системы для изучения этиологии ИС также может быть использована гетерандрия средиземноморская (*Aphanius fasciatus*), имеющая врожденную деформацию скелета. Характеристика сколиоза у *Aphanius fasciatus* выявила

морфологические и биохимические параллели со сколиозом у человека.

Таким образом, генетические модели сколиоза на животных позволяют установить вклад различных генов в процесс формирования деформации позвоночника. В большинстве генетических исследований показана значительная роль генов, участвующих в становлении хряща и кости. Ана-

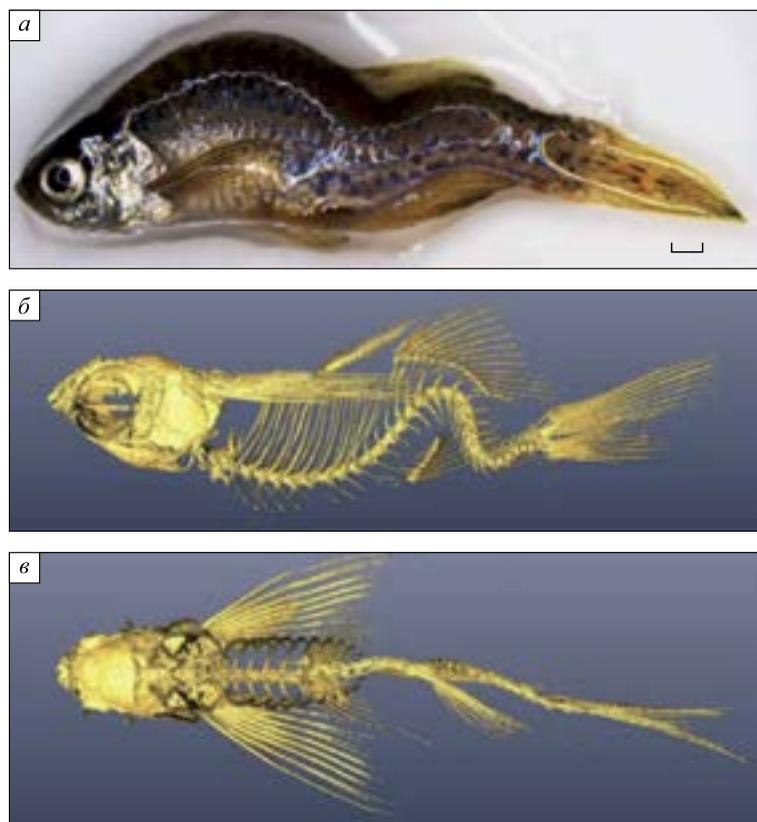


Рис. 7. Зиготические *ptk7*-мутанты зебрафиш с трехмерным искривлением позвоночника: внешний вид, прогрессирующая кривизна (а), вид сбоку (б) и сверху (в) [51]

Fig. 7. Zygotic *ptk7* zebrafish mutants with three-dimensional curvature of the spine: appearance, progressive curvature (a), side (б) and top view (в) [51]

лиз результатов на моделях сколиоза у мышей и рыб показал, что нарушения в формировании костной ткани позвоночника на стадии хряща могут способствовать развитию сколиоза [64–69]. Модели сколиоза со специфической инактивацией или отключением генов или белков, связанных с регуляцией хряща, предполагают, что дефекты аномального энхондрального окостенения, хондрогенной дифференцировки и апоптоза хондроцитов приводят к искривлению позвоночника [52, 65, 67, 69]. Основные механизмы генетических факторов, приводящих к искривлению позвоночника, еще предстоит подтвердить.

Обсуждение

В природе не существует животного с позвоночником, анатомия и физиология которого идентичны таковым позвоночника человека. Несмотря на это широкое распространение ИС способствовало созданию моделей сколиоза на животных. Предложенные модели порой вызывали у исследователей больше вопросов, чем давали ответов. Процедуры, направленные на развитие сколиоза, варьировались от системных до локальных вмешательств и от вида к виду. В целом, в большинстве методов использовались животные, которые не достигли скелетной зрелости, что отражает главным образом убеждение в том, что сколиоз тесно связан с ростом и является развивающимся и динамичным процессом.

За последние десятилетия разработано несколько десятков моделей сколиоза, однако ни одна из них не может четко воспроизвести патофизиологию заболевания и имитировать анатомию позвоночника человека. Представленные модели создают деформации позвоночника, близкие к ИС, и, как правило, обеспечивают лишь малую часть истинной патологии этого сложного состояния с точки зрения этиопатогенеза, анатомии или биомеханики [70]. Полученные результаты порой порождают у исследователей закономерный вопрос: как позвоночник любого животного можно сравнить со специализированным, сегментированным и гравитационно нагруженным человеческим позвоночником?

Безусловной и неоспоримой ценностью моделей является то, что они позволяют определить особенности развития позвоночного столба в норме и обнаружить факторы, которые могут привести к формированию сколиотической и других деформаций позвоночника. Разработанные модели могут быть полезны при изучении молекулярной генетики и механики развития позвоночника и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Таким образом, на данный момент не существует

идеальной животной модели для изучения этиопатогенеза ИС и невозможно выделить истинную модель сколиоза. Следовательно, исследователи должны четко определить, что хотят изучить, а затем выбрать модель, наиболее подходящую для их целей.

Каждая модель расширила знания и внесла определенный вклад в вопрос изучения деформации позвоночника. В то же время они имеют значительные ограничения, не позволяющие экстраполировать полученные данные на человека. Модели на четвероногих животных широко используются в экспериментальных исследованиях, несмотря на то что четвероногие не подвержены таким же осевым нагрузкам и спинному напряжению, как человек. Применение подобных моделей обусловлено доступностью, простотой манипуляций, низкой стоимостью, быстрой сменой поколений и глубоким изучением существующих трансгенных линий [70]. Широкое использование в последние годы моделей сколиоза на рыбах определяется наличием генетических сходств у людей и рыб в последовательностях ряда ключевых генов, возможностью изучения постэмбрионального развития рыб с установленными генетическими дефектами и другими причинами. В частности, активная работа с моделями сколиоза на гуппи обусловлена простотой в обращении с рыбками, коротким временем генерации и доступностью использования геномных ресурсов. Существенными очевидными недостатками у рыб в качестве модели сколиотического животного является отсутствие гравитации и формирование деформации в сагиттальной плоскости, в то время как для ИС характерна трехмерная деформация позвоночника с гравитационным притяжением. Таким образом, экспериментальные модели сколиоза на рыбах не отражают патогенетические механизмы, формирующиеся у животных, средой обитания которых является суша, поскольку влияние механических и физических факторов естественной среды обитания существенно различается.

В моделях сколиоза на двуногих животных также можно выделить значительные недостатки. В то же время использование двуногих моделей сколиоза, в частности моделей на курах, для экспериментальных исследований определяется несколькими значительными основаниями. По мнению большинства исследователей, общая двуногая особенность кур и людей имеет решающее значение для развития бокового искривления и осевого вращения в позвоночнике. Двуногие модели более точно имитируют человеческую позу и подвержены подобным силам гравитации.

Описаны случаи возникновения у кур спонтанного сколиоза [71]. Неоспоримым преимуществом моделей на куриных эмбрионах является доступность и воспроизводимость результатов.

Заключение

Анализ современного состояния исследований по проблеме экспериментального моделирования сколиоза выявил значительный объем работ по данной тематике, в основном выполненных на таких группах, как модели резекции пинеальной железы, механические модели и генетические модели. Представленные модели осуществлены с разной степенью успешности и не смогли прояснить вопроса этиологии деформации позвоночника, однако они являются полезным средством для тестирования вмешательств, направленных на ее исправление и предотвращение. Разработанные модели позволили определить, что в развитие сколиотической деформации вовлечены внутренние и внешние силы, действующие на позвоночник, где ключевую роль играет генетическая предрасположенность и нейроэндокринная дисфункция. Наиболее перспективными представляются двуногие модели сколиоза, поскольку более точно имитируют человеческую позу и, следовательно, подвержены подобным силам гравитации.

Список литературы / References

1. Trobisch P., Suess O., Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch. Arztebl.* 2010;107:875–883, quiz 84. doi: 10.3238/arztebl.2010.0875
2. Kusumi K., Dunwoodie S.L. The genetics and development of scoliosis. Switzerland: Springer, 2018; 199 p. doi: 10.1007/978-3-319-90149-7
3. Gorman K.F., Julien C., Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012;21(10):1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6
4. Fadzani M., Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and present. *Open Orthop. J.* 2017;11(Suppl-9, M3):1466–1489.
5. Perez-Machado G., Berenguer-Pascual E., Bovea-Marco M., Rubio-Belmar P.A., Garcia-Lopez E., Garzon M.J., Mena-Mollá S., Pallardó F.V., Bas T., Viña J.R., García-Giménez J. L. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020;140:115563. doi: 10.1016/j.bone.2020.115563
6. Cervera-Irímia J., González-Miranda A., Riquelme-García O., Burgos-Flores J., Barrios-Pitarque C., García-Barreno P., García-Martín A., Hevia-Sierra E., Rollo G., Meccariello L., Caruso L., Bisaccia M. Scoliosis induced by costotransversectomy in mini-pigs model. *Med. Glas. (Zenica).* 2019;16(2). doi: 10.17392/1015-19
7. Roy S. Adolescent idiopathic scoliosis: fishy tales of crooked spines. *Trends Genet.* 2021;37(7):612–615. doi: 10.1016/j.tig.2021.03.004
8. Wise C.A., Sepich D., Ushiki A., Khan-shour A.M., Kidane Y.H., Makki N., Gurnett C.A., Gray R.S., Rios J.J., Ahituv N., Solnica-Krezel L. The cartilage matrisome in adolescent idiopathic scoliosis. *Bone Res.* 2020;8:13. doi:10.1038/s41413-020-0089-0
9. Berghan J., Visser I.N. Vertebral column malformations in New Zealand delphinids with a review of cases worldwide. *Aquat. Mamm.* 2000;26(1):17–25.
10. Ambert A.M., Samuelson M.M., Pitchford J.L., Solangi M. Visually detectable vertebral malformations of a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) in the Mississippi sound. *Aquat. Mamm.* 2017;43(4):6.
11. Andrews B., Davis W., Parham D. Corporate response and facilitation of the rehabilitation of a California gray whale calf. *Aquat. Mamm.* 2001;27(3):209–211.
12. Boszczyk B.M., Boszczyk A.A., Putz R. Comparative and functional anatomy of the mammalian lumbar spine. *Anat. Rec.* 2001;264(2):157–168.
13. Blecher R., Krief S., Galili T., Biton I.E., Stern T., Assaraf E., Levanon D., Appel E., Anekstein Y., Agar G., Groner Y., Zelzer E. The proprioceptive system master minds spinal alignment: insight into the mechanism of scoliosis. *Dev. Cell.* 2017;42(4):388–399.
14. Langenskiöld A., Michelsson J.E. Experimental progressive scoliosis in the rabbit. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1961;43-B:116–120.
15. Langenskiöld A., Michelsson J.E. The pathogenesis of experimental progressive scoliosis. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1962;59:1–26.
16. Kubota K., Doi T., Murata M., Kobayakawa K., Matsumoto Y., Harimaya K., Shiba K., Hashizume M., Iwamoto Y., Okada S. Disturbance of rib cage development causes progressive thoracic scoliosis: the creation of a nonsurgical structural scoliosis model in mice. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2013;95(18):e130.
17. Stokes I.A., Laible J.P. Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. *J. Biomech.* 1990;23(6):589–595.
18. Andriacchi T., Schultz A., Belytschko T., Galante J. A model for studies of mechanical interactions between the human spine and rib cage. *J. Biomech.* 1974; 7 (6): 497–507.
19. Bobyń J.D., Little D.G., Gray R., Schindler A. Animal models of scoliosis. *J. Orthop. Res.* 2015;33(4):458–467. doi: 10.1002/jor.22797
20. Zhang Y.G., Zheng G.Q., Zhang X.S., Wang Y. Scoliosis model created by pedicle screw tethering in immature goats: the feasibility, reliability, and complications. *Spine.* 2009;34:2305–2310.

21. Braun J.T., Ogilvie J.W., Akyuz E., Brodke D.S., Bachus K.N. Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether. *Spine*. 2006;31:1410–1414.
22. Odent T., Cachon T., Peultier B., Gournay J. Porcine scoliosis model based on animal growth created with non invasive off-set tethering. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2009;12:199–200. doi: 10.1080/10255840903093359
23. Odent T., Cachon T. Porcine model of early onset scoliosis based on animal growth created with mini-invasive posterior offset tethering: a preliminary report. *Eur. Spine J.* 2011;20(11):1869–1876.
24. Schwab F., Patel A., Lafage V., Farcy J.P. A porcine model for progressive thoracic scoliosis. *Spine*. 2009;34(11):E397–E404. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a27156
25. Newton P.O., Fricka K.B., Lee S.S., Farnsworth C.L., Cox T.G., Mahar A.T. Asymmetrical flexible tethering of spine growth in an immature bovine model. *Spine*. 2002;27:689–693.
26. Roth A.K., Bogie R., Jacobs E., Arts J.J., van Rhijn L.W. Large animal models in fusionless scoliosis correction research: a literature review. *Spine J.* 2013;13:675–688.
27. Deguchi M., Kawakami N., Kanemura T., Mimitsu K., Iwata H. Experimental scoliosis induced by rib resection in chickens. *J. Spinal Disord.* 1995;8:179–185.
28. Thomas S., Dave P.K. Experimental scoliosis in monkeys. *Acta Orthopaedica*. 1985;56:43–46.
29. Hawasli A.H., Hullar T.E., Dorward I.G. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *Eur. Spine J.* 2015;24(2):227–233.
30. Pialasse J.P., Mercier P., Descarreaux M., Simoneau M. Sensorimotor control impairment in young adults with idiopathic scoliosis compared with healthy controls. *J. Manip. Physiol. Ther.* 2016;39(7):473–479.
31. Lambert F.M., Malinvaud D., Glaunes J., Bergot C., Straka H., Vidal P.P. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from *Xenopus*. *J. Neurosci.* 2009;29(40):12477–12483.
32. Man G.C., Wang W.W., Yim A.P., Wong J.H., Ng T.B., Lam T.P., Lee S.K., Ng B.K., Wang C.C., Qiu Y., Cheng J.C. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15: 6484–16499. doi: 10.3390/ijms150916484
33. Thillard M.J. Deformation de la colonne vertebrale consecutives a l'epiphysectomie chez le poussin. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1959; 248(8): 238–1240.
- Thillard M.J. Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick. *Komt randyu de l'assotsiatsyon dez anatomist = Reports of the Association of Anatomists*. 1959; 248(8): 238–1240. [In French].
34. Machida M., Dubousset J., Imamura Y., Iwaya T., Yamada T., Kimura J., Toriyama S. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patient with idiopathic scoliosis. *J. Pediatr. Ortop.* 1994;14:329–335.
35. Machida M., Dubousset J., Imamura Y., Iwaya T., Yamada T., Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1995;77:134–138.
36. Machida M., Murai I., Miyashita Y., Dubousset J., Yamada T., Kimura J. Pathogenesis of idiopathic scoliosis. Experimental study in rats. *Spine*. 1999;24:1985–1989.
37. O'Kelly C., Wang X., Raso J., Moreau M., Mahood J., Zhao J., Bagnall K. The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters. *Spine*. 1999;24:35–43.
38. Turgut M., Başaloğlu H.K., Yenisey C., Ozsunar Y. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken. *Eur. Spine J.* 2006;15:605–612. doi: 10.1007/s00586-005-0972-9
39. Machida M. Cause of idiopathic scoliosis. *Spine*. 1999;24:2576–2583.
40. Bagnall K., Raso V.J., Moreau M., Mahood J., Wang X., Zhao J. The effects of melatonin therapy on the development of scoliosis after pinealectomy in the chicken. *J. Bone Joint Surg.* 1999;81-A:191–199.
41. Wan Q.I., Pang S.F. Segmental, colonic and subcellular distribution of 2-(125 I) Iodo melatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neurosci. Lett.* 1994;180:253–256.
42. Cheung K.M., Wang T., Poon A.M., Carl A., Tranmer B., Hu Y., Luk K.D., Leong J.C. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young non-human primates. *Spine*. 2005;30(18):2009–2013.
43. Day G.A., McPhee I.B., Tuffley J., Tomlinson F., Chaseling R., Kellie S., Torode I., Sherwood M., Cutbush K., Geddes A.J., Brankoff B. Idiopathic scoliosis and pineal lesions in Australian children. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. 2007;15(3):327–333.
44. M., Bettini N., Dema E., Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur. Spine J.* 2011;20(Suppl. 1):68–74. doi: 10.1007/s00586-011-1750-5
45. Grivas T.B., Savvidou O.D. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2007;2:6.
46. Oyama J., Murai I., Kanazawa K., Machida M. Bipodal ambulation induces experimental scoliosis in C57BL/6J mice with reduced plasma and pineal melatonin levels. *J. Pineal Res.* 2006;40:219–224.
47. Machida M., Dubousset J., Yamada T., Kimura J., Saito M., Shiraiishi T., Yamagishi M. Experimental scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy. *J. Pineal Res.* 2006;41(1):1–7.
48. Akel I., Demirkiran G., Alanay A., Karahan S., Marcucio R., Acaroglu E. The effect of calmodulin antagonist on scoliosis: bipodal C57BL/6J mice

model. *Eur. Spine J.* 2009;18:499–505. doi: 10.1007/s00586-009-0912-1

49. Lv X., Xu J., Jiang J., Wu P., Tan R., Wang B. Genetic animal models of scoliosis: A systematic review. *Bone.* 2021;152:116075. doi: 10.1016/j.bone.2021.116075

50. Claussnitzer M., Cho J.H., Collins R., Cox N.J., Dermitzakis E.T., Hurles M.E., Kathiresan S., Kenny E.E., Lindgren C.M., MacArthur D.G., ... McCarthy M.I. A brief history of human disease genetics. *Nature.* 2020;577:179–189. doi: 10.1038/s41586-019-1879-7

51. Hayes M.N., Gao X., Yu L.X., Paria N., Henkelman R.M., Wise C.A., Ciruna B. ptk7 mutant zebrafish models of congenital and idiopathic scoliosis implicate dysregulated Wnt signalling in disease. *Nat. Commun.* 2014;5:4777. doi: 10.1038/ncomms5777

52. Karner C.M., Long F., Solnica-Krezel L., Monk K.R., Gray R.S. Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2015;24:4365–4373. doi:10.1093/hmg/ddv170

53. Buchan J.G., Gray R.S., Gansner J.M., Alvarado D.M., Burgert L., Gitlin J.D., Gurnett C.A., Goldsmith M.I. Kinesin family member 6 (kif6) is necessary for spine development in zebrafish. *Dev. Dyn.* 2014;243(12):1646–1657.

54. Grimes D.T., Boswell C.W., Morante N.F., Henkelman R.M., Burdine R.D., Ciruna B. Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature. *Science.* 2016;352(6291):1341–1344.

55. Kim H.K., Aruwajoye O., Sucato D., Richards B.S., Feng G.S., Chen D., King P.D., Kamiya N. Induction of SHP2 deficiency in chondrocytes causes severe scoliosis and kyphosis in mice. *Spine.* 2013;38(21):E1307–E1312. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a3d370

56. Giampietro P.F., Blank R.D., Raggio C.L., Merchant S., Jacobsen F.S., Faciszewski T., Shukla S.K., Greenlee A.R., Reynolds C., Schowalter D.B. Congenital and idiopathic scoliosis: clinical and genetic aspects. *Clin. Med. Res.* 2003;1(2):125–136. doi: 10.3121/cmr.1.2.125

57. Gorman K.F., Breden F. Idiopathic-type scoliosis is not exclusive to bipedalism. *Med. Hypotheses.* 2009;72:348–352.

58. Gorman K.F., Tredwell S.J., Breden F. The mutant guppy syndrome curveback as a model for human heritable spinal curvature. *Spine.* 2007;32(7):735–741.

59. Guo L., Yamashita H., Kou I., Takimoto A., Meguro-Horike M., Horike S., Sakuma T., Miura S., Adachi T., Yamamoto T., Ikegawa S., Hiraki Y., Shukunami C. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: Elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation. *PLoS Genet.* 2016;12(1):e1005802. doi: 10.1371/journal.pgen.1005802

60. Gray R.S., Wilm T.P., Smith J., Bagnat M., Dale R.M., Topczewski J., Johnson S.L., Solnica-Krezel L. Loss of col8a1a function during zebrafish embryogenesis results in congenital vertebral malformations. *Dev. Biol.* 2014;386(1):72–85. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.11.028

61. Boswell C.W., Ciruna B. Understanding idiopathic scoliosis: a new zebrafish School of Thought. *Trends Genet.* 2017;33(3):183–196.

62. Luderman L.N., Unlu G., Knapik E.W. Zebrafish developmental models of skeletal diseases. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017;124:81–124.

63. Lahmar S., Kessabi K., Messaoudi I. Aphanus fasciatus: a molecular model of scoliosis? *Spine Deformity.* 2021;9(4):883–892. doi: 10.1007/s43390-021-00291-w.

64. Kamiya N., Shen J., Noda K., Kitami M., Feng G.S., Chen D., Komatsu Y. SHP2-deficiency in chondrocytes deforms orofacial cartilage and ciliogenesis in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30:2028–2032. doi: 10.1002/jbmr.2541

65. Patra D., DeLassus E., Mueller J., Abou-Ezzi G., Sandell L.J. Site-1 protease regulates skeletal stem cell population and osteogenic differentiation in mice. *J. Biol. Open.* 2018;7(2):bio032094. doi: 10.1242/bio.032094

66. Liang J., Li J., Fu Y., Ren F., Xu J., Zhou M., Li P., Feng H., Wang Y. GdX/UBL4A null mice exhibit mild kyphosis and scoliosis accompanied by dysregulation of osteoblastogenesis and chondrogenesis. *Cell Biochem. Funct.* 2018;36:129–136. doi: 10.1002/cbf.3324

67. Liu Z., Ramachandran J., Vokes S.A., Gray R.S. Regulation of terminal hypertrophic chondrocyte differentiation in Prmt5 mutant mice modeling infantile idiopathic scoliosis. *J. Dis. Model Mech.* 2019;12(12):dmm041251. doi: 10.1242/dmm.041251

68. Tsingas M., Ottone O.K., Haseeb A., Barve R.A., Shapiro I.M., Lefebvre V., Risbud M.V. Sox9 deletion causes severe intervertebral disc degeneration characterized by apoptosis, matrix remodeling, and compartment-specific transcriptomic changes. *Matrix Biol.* 2020;94:110–133. doi: 10.1016/j.matbio.2020.09.003

69. Kodama K., Takahashi H., Oiji N., Nakano K., Okamura T., Niimi K., Takahashi E., Guo L., Ikegawa S., Furuichi T. CANT1 deficiency in a mouse model of Desbuquo is dysplasia impairs glycosaminoglycan synthesis and chondrocyte differentiation in growth plate cartilage. *FEBS Open Bio.* 2020;10(6):1096–1103. doi: 10.1002/2211-5463.12859

70. Ouellet J., Odent T. Animal models for scoliosis research: state of the art, current concepts and future perspective applications. *Eur. Spine J.* 2013;22(Suppl. 2):S81–S95. doi: 10.1007/s00586-012-2396-7

71. Rigdon R.H., Mack J. Spontaneous occurrence of scoliosis in the chicken. *Avian Dis.* 1968;12:530–543.

Сведения об авторах:

Елена Леонидовна Строкова, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

Наталья Юрьевна Пахомова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

Аркадий Федорович Гусев, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

Алла Михайловна Зайдман, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

Information about the authors:

Elena L. Strokova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

Natalya Yu. Pakhomova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

Arkady F. Gusev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

Alla M. Zaydman, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

Поступила в редакцию 14.04.2022

После доработки 06.05.2022

Принята к публикации 28.05.2022

Received 14.04.2022

Revision received 06.05.2022

Accepted 28.05.2022