УДК: 617.57-057.6:636.7
DOI: 10.17238/issn2072-2419.2021.1.307

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПАТОЛОГИИ ГРУДНЫХ КОНЕЧНОСТЕЙ У СОБАК

Мукий Ю.В. - к.б.н., доц. каф. ветеринарной генетики и животноводства
ФГБОУ ВО ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

Ключевые слова: хондродисплазия, ахондроплазия, псевдоахондроплазия, дисплазия локтевого сустава, аномалия передних конечностей.
Keywords: chondrodysplasia, achondroplasia, pseudoachondroplasia, dysplasia of the elbow joint, FA/EA.

РЕФЕРАТ

У собак известны такие наследственные патологии конечностей как хондродисплазия, ахондроплазия, псевдоахондроплазия и дисплазия локтевого сустава. В данной работе проведен обзор литературы по таким наследственным патологиям конечностей как хондродисплазия, ахондроплазия, псевдоахондроплазия, аномалия передних конечностей (FA/EA), дисплазия локтевого сустава. Эти аномалии имеют сходные клинические признаки и требуют дифференциальной диагностики. Для понимания их различий была составлена сводная таблица, включающая следующие разделы: название, общие нарушения, клинические признаки, дополнительные признаки, известные мутации, определяющие патологию и тип ее наследования и породы, у которых встречается та или иная аномалия. Генетические тесты по данным аномалиям не разработаны, поэтому главными методами диагностики могут быть осмотр, наблюдение, рентгеноскопия. Таким образом, изучение, обобщение, систематизация сходных патологий по этиологии, возрасту проявления, различным особенностям и типу наследования является актуальным. Материалом исследования были источники литературы. Основной метод научного познания заключался в анализе литературы, обобщении данных путем их структурирования по основным категориям: названию, типу проявления, основным клиническим признакам, дополнительным признакам, типу мутаций, породной предрасположенности. В результате изучения литературы было установлено, что хотя клиническая картина сходна и проявляется в виде искривления передних конечностей в возрасте до 1 года, этиология заболеваний имеет существенные различия. Мутации, выявленные на CFA 12 и CFA18 разные, а также разная породная предрасположенность.

ВВЕДЕНИЕ

У собак известны такие наследственные патологии конечностей как хондродисплазия, ахондроплазия, псевдоахондроплазия и дисплазия локтевого сустава. Сравнительно недавно появилось описание аномалии передних конечностей FA/EA. Все перечисленные заболевания имеют сходные клинические признаки, что вызывает затруднения при постановке диагноза. В литературе мало данных по дифференциальной диагностике заболеваний, в том числе генетических. Генетические тесты по данным аномалиям не разработаны, поэтому главными методами диагностики могут быть осмотр, наблюдение, рентгеноскопия. Таким образом, изучение, обобщение, систематизация сходных патологий по этиологии, возрасту проявления, различным особенностям

и типу наследования является актуальным.

Целью данной работы было изучить этиологию, клинические признаки, возраст и особенности проявления наследственных заболеваний конечностей у собак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были источники литературы. Основной метод научного познания заключался в анализе литературы, обобщении данных путем их структурирования по основным категориям: названию, типу проявления, основным клиническим признакам, дополнительным признакам, типу мутаций, породной предрасположенности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хондродисплазия - это группа наследственных болезней, характеризующихся нарушениями развития скелета, которые связаны с изменениями нормального процесса окостенения хрящевой ткани, ее недостаточным или избыточным образованием.

Различают эпифизарные, физарные и метафизарные дисплазии. Эпифизарные дисплазии объединяют группу наследственных заболеваний, обусловленных пороками развития двух хрящевых зон эпифиза: центра окостенения и суставного хряща. Хрящевая ткань в этих зонах имеет анатомическую общность за счет развития из одного типа хондроцитов. Однако структура хондроитин-сульфатов и протеинового комплекса в хрящевой ткани этих зон различна, что обусловливает избирательность метаболических нарушений либо в суставном хряще, либо в центре окостенения. Такие формы эпифизарных дисплазий как множественная деформирующая суставная хондродисплазия, гемимелическая форма эпифизарной хондродисилазии, спондилоэпифизарная дисплазия связаны с пороком развития суставного хряща. Другие вызваны нарушением процессов окостенения в эпифизах костей [21]. К ним относят множественную эпифизарную дисплазию, дистрофическую дисплазию и пвсевдоахондроплазию, которые зарегистрированы у собак.

У собак описана форма хондродисплазии, которая характеризуется укорочением конечностей и утолщением хрящевых сочленений. Обычно при этом голова и туловище сохраняют нормальные размеры. Проявляется патология как умеренная диспропорциональная карликовость, которую классифицируют как ахондроплазию. Emily A. Brown и коллеги считают, что укорочение конечностей является одной из экстремальных форм различия между различными породами собак, и вероятно имеет древние генетические причины [8]. В 2009 году Parker et al. исследовали генетическую основу различий в длине конечностей у собак [17]. С помощью GWAS (общегеномный ассоциативный анализ) они определили, что вставка ретрогена FGF4 на CFA18 ~ 25 Mb из родительской копии локуса FGF4 ответственна за «хондродисплазийный» фенотип у ряда пород, таких как бассет-хаунд, вельш-корги пемброк и такса. Однако вставка ретрогена FGF4 на CFA18 у других пород: американский кокер-спаниель, бигль и французский бульдог, которые, первоначально классифицировались как хондродистрофоидные, не ассоциировала с их патологией. Семейство генов FGF аналогично вовлечено в образование скелетных дисплазий у людей с мутациями в FGFR3, которые ответственны за образование ахондродисплазии, наиболее распространенной формой карликовости [8]. При ахондроплазии нарушаются процессы эндохондрального окостенения (хрящ заменяется костной тканью во время роста конечности) на фоне нормального эностального и периостального окостенения. В результате беспорядочного расположения клеток росткового хряща - хондроцитов нарушается процесс окостенения, и рост костей в длину замедляется. По данным Скотта (1976), нарушение роста хряща при ахондроплазии связано с дефектом окислительного фосфорилирования. Поражаются кости, развивающиеся из хондробластической системы — кости конечностей и основания черепа;

рост костей соединительнотканного (десмального) происхождения не нарушается, поскольку периостальный и эндостальный рост не нарушен, диафизы трубчатых костей не только укорочены, но и утолщены. [21]. Фенотипически больные собаки на 10-15 см ниже, чем сибсы. Передние конечности вогнуты внутрь как от рахита. Описаны случаи у собак породы аляскинский маламут, когда изучаемая патология сопровождалась незначительной макроцитарной гемолитической анемией. В 70-е годы исследователи связывали хондродисплазию с нарушением метаболизма цинка и меди. Vermote K. et all. отмечают, что ITGA10 на CFA 17, продуцирующий коллаген-связывающий α10β1 интегрин, экспрессируется в хондроцитах хряща и опосредует взаимодействия хондроцитов с матрицей во время эндохондральной оссификации. Нонсенс мутация в 16 экзоне (c.2083 C□T) ITGA10 кореллировала с заболеванием, т.к. в результате мутации возникала преждевременная терминация трансляции кодонов, что приводило к выработке «усеченного» белка [20]. В результате такой же мутации, установленной у карельской медвежьей собаки и у породы серый норвежский элкхунд, по данным Kyöstilä, K., α10-белок не был обнаружен в пораженной хрящевой ткани, что подтверждает важность интегрина α10β1 для роста костей [10]. Сходную патологию описывает Frischknecht M. у собак породы лабрадор ретривер как скелетную дисплазию 2 (SD2 - skeletal dysplasia 2), которая вызывает умеренную диспропорциональную карликовость или короткие конечности. Данная патология обусловлена мутацией c.143G>C в COL11A2 и наследуется по аутосомно рецессивному типу [7]. Bingel S.A. и коллеги установили такой же тип наследования хондродисплазии у пиренейских горных собак. У пяти непропорционально карликовых короткошерстных щенков рентгенография скелета выявила нарушение окостенения и укорочение тел позвонков. Концевые пластины тел позвонков были тонкими и вогнутыми. Три из 5 собак были глухими, а у 1 была атрофия семенников. Гистологическое исследование ростовых пластинок показало неорганизованные колонки хондроцитов, дегенеративные изменения в зоне пролиферации [3].

Псевдоахондроплазия относится к эпифизарным дисплазиям и характеризуется нарушением эндохондрального окостенения, особенно в эпифизах конечностей. У новорожденных патология не проявляется, но в процессе роста к возрасту 2-3х недель наблюдается укорочение конечностей по ризомелическому типу, то есть за счет нарушения роста бедренных и плечвых костей. У щенков задерживается рост, они не могут ходить и стоять. Длинные трубчатые кости короткие, толстые и изогнутые, суставы утолщены. Характерны контрактуры в локтевых и плечевых суставах [21].

Дисплазия локтевого сустава (ED) - это целый симптомокомплекс патологий основанный на дисконгруэнтности суставных поверхностей и на остеохондропатических проявлениях возникающих в области венечного или крючковидного отростков. Существуют несколько видов остеохондропатий, которые объединены термином дисплазия: фрагментация крючковидного отростка; фрагментация медиального венечного отростка; расслаивающий остеохондрит медиального мыщелка; несращение медиального надмыщелка; расслаивающий остеохондрит латерального венечного отростка. Часто патологии комбинированные. Lavrijsen I.C. и коллеги провели исследование у трех пород собак: золотистого ретривера, лабрадора ретривера и бернского зенненхунда. У лабрадоров пол коррелировал с проявлением дисплазии: в 1,7 раз чаще страдали заболеванием кобели. Возраст был достоверно связан с остеохондрозом у всех трех пород [13]. Фенотипически дисплазия локтевого сустава проявляется в частично согнутом положении обоих локтей в возрасте 4-6 мес., при этом двигательная функция

нарушена [10]. При патологии нарушен процесс роста локтевых суставов. У ньюфаундлендов дисплазия локтевых (ED) и тазобедренных суставов (HD) является породной особенностью. Повреждения локтевых суставов классифицируются как нормальные или пограничные (0), легкие (1), умеренные (2) и тяжелые (3) - дисплазия локтя [10] или ED-0- нарушений нет; ED-1-минимальный артроз, остеофиты менее 2 мм толщиной; ED-2-умеренный артроз, остеофиты 2-5 мм шириной; ED-3-глубокий артроз, остеофиты более 5 мм шириной [11].

Аномалия передних конечностей FA/EA.

В последние годы у ряда пород собак распространилась патология, которая характеризуется неравномерным ростом лучевой и локтевой костей, следствием чего является искривление конечности, хромота и болевой симптом. Эту патологию условно называют аномалией передних конечностей FA/EA. Изменения видны с 2,5 мес. до 8 мес. на рентгеновских снимках: кость растущая быстрее, изогнута в виде «лука». Часто могут быть вторичные повреждения, например, фрагментация венечного отростка в локтевом суставе или участков кости с медиальной и латеральных сторон. Иногда наблюдается скопление синовиальной жидкости в локтевом суставе. Причиной является преждевременное закрытие ростковых зон кости. По литературным данным известно, что проксимальные зоны роста локтевой кости участвуют в основном в формировании локтевого отростка. Асимметричная или сниженная скорость роста в любой из ростковых зон на лучевой или локтевой костях приводит к деформации. Патология может быть односторонней, но как правило поражаются обе передние конечности. Такие симптомы диагностируются: дисплазия локтевого сустава, метафизарная остеопатия, вальгусная деформация предплечья, синдром короткой лучевой кости - Short Radius Syndrome, синдром короткой локтевой кости, а также фрагментарный медиальный короноидный процесс (FCP) локтевой кости, характеризующийся фрагментацией хряща и субкондилярной кости, а также разной степенью эрозии хряща [20]. Установлено, что нарушения могут быть различной степени тяжести. Постановка диагноза вызывает затруднения. Однако необходимо отметить, что патология часто сопровождается другими аномалиями (карликовостью, нарушением позвоночного столба, ортопедическими заболеваниями, деформациями челюстей, анемией и др.). Также отмечена «шаткость» коленного сустава [19]. При дискуссии на тему аномалии передних конечностей мнения разделяются: одни авторы утверждают, что это форма хондродисплазии, другие, что это совершенно другое заболевание. Известны породы, у которых наблюдалась такая патология – это аляскинские маламуты, элькхунды, гончие, пудели. При анализе родословных указывают два типа наследования простой рецессивный и полигенный. Установлена разная экспрессивность патологии и влияние экзогенных факторов [19].

В исследованиях последних лет у собак описана хондродистрофия, сочетающая укорочение конечностей и патологию межпозвонкового диска (IVDD), что является распространенным фенотипом у таких пород собак, как такса, бигль и французский бульдог. Пекинес и спаниели склонны к IVDD. Гистопатологический анализ трубчатых костей щенков этих пород показал, что их низкий рост обусловлен дефектами эндохондрального окостенения и такие же изменения обнаружены в телах позвонков [8]. Межпозвоночный диск (IVD), находящийся между телами позвонков, состоит из наружной фиброзной сумки, состоящей из 70% коллагена, и внутреннего гелеобразного слоя, который является остатком эмбриональной хорды, называемой ядром [8]. Вместе эти структуры и хрящевые концевые пластины обеспечивают гибкость позвоночника. У хондродистрофических собак пульпозное ядро постепенно заменяется хондроцитоподобными клетками в процессе хондроидной метаплазии, который происходит с рождения в течении 1 года

жизни [9]. Недавние исследования показали, что на поздних стадиях дегенерации у нехондродистрофоидных собак также происходит замена клеток хорды на хондроцитоподобные клетки, аналогично изменениям, наблюдаемым у хондродистрофоидных пород, но в более старшем возрасте [8]. Описано два разных типа IVD тип I и тип II. Тип I встречается исключительно у хондродистрофических пород и характеризуется преждевременной дегенерацией всех дисков у молодых собак. Тип II встречается у пожилых собак и обычно ограничивается поражением одного диска только с частичным выпячиванием. В популяционных исследованиях установлены породы с повышенным риском развития скелетных дисплазий - это бигли, кокер-спаниели, таксы, французские бульдоги, лхаса апсо, пекинесы, вельш-корги пемброк и ши-тцу [6]. Имеются данные о консервативной «распространенности в течение жизни» SD у собак, что составляет 3,5% от общей популяции; однако, у хондродистрофической породы с наивысшей степенью риска, таксы, распространенность в течение жизни составляет 20–62%, а уровень смертности - 24% [2,12]. Исследования популяции новошотландских ретриверов с различными формами скелетных дисплазий (SD) выявили значительную связь 12-Мб ассоциированного гаплотипа с CFA12, из которых 1,9 Мб являются общими у хондродистрофоидных пород. В основе этой сильной ассоциации для SD у новошотландских ретриверов установлен критический интервал -12 Мб от chr12: 36 –48 Мб, а точнее 36, 4 – 38,3 Мб. Было также установлено, что часть этого ассоциированного гаплотипа была распространена у двух пород собак, считающихся классически хондродистрофическими: американский кокер-спаниель и бигль [5,9] . Последующий общегеномный ассоциативный анализ патологий межпозвонковых дисков I типа у разных пород показал ту же область в 1,9 Мб на CFA12. Это вероятно позволяет предположить, что локус, ответственный за SD у ретриверов, также ответственен за патологию IVD I типа и хондродистрофоидный фенотип у других пород собак. При физикальном осмотре ретриверов с SD, кроме коротких конечностей, встречались вальгусные деформации и большие ушные раковины [8]. Другие генетические исследования IVDD у такс и морфологии длины конечностей у португальских водяных собак выявили один и тот же локус на CFA12 [14]. Используя GWAS, авторы установили связь данных патологий с одним регионом на CFA 12 для SD (короткие конечности) в пределах одной породы (PBonferroni = 0,01) и заболеванием межпозвонкового диска (IVDD) у разных пород (PBonferroni = 4,0 ×1010). Таким образом, было установлено, что ретроген FGF4 на CFA18 влияет на длину конечности, а ретроген FGF4 на CFA12 объясняет хондродистрофоидный фенотип, который включает длину конечности и IVDD (> 50). Вполне вероятно, что в геноме собаки еще есть ретрокопии, индуцирующие фенотип, которые еще не обнаружены. Связанные с хондродистрофией мутации произошли очень давно, поскольку есть описания собак с короткими конечностями, возраст которых превышает 4000 лет [15]. Кроме того, обе мутации происходят одновременно у собак из разных групп пород и географических местоположений. Существуют факты, что FGF4 дважды ретротранспортировался у собак за последние 3 - 4000 лет. Фактор роста фибробластов 4 (FGF4) представляет собой ген фактора роста, экспрессируемый в определенных тканях и в определенное время на протяжении эмбрионального развития у мышей [16]. FGF4 высоко экспрессируется в апикальном эктодермальном гребне развивающегося зачатка конечностей, а также в сомитах и хорде, которые образуют позвоночный столб и IVD [18]. Передача сигналов FGF необходима для соответствующего эмбрионального аксиального роста и сегментации, а мышечные гипоморфы FGF4 / FGF8 характеризуются измененной морфологией позвоночника и меньшими зачатками конечностей [4]. Кроме

Таблица 1

Наследственные патологии конечностей у собак (клинические признаки, мутации, породы)

Название патологии	Нарушения	Клинические признаки	Дополнительные признаки	Мутации	Породы
Хондродисплазия: *Эпифизарные*: 1.Множественная деформирующая суставная хондродисплазия, гемимелическая форма эпифизарной хондродисилазии, спондилоэпифизарная дисплазия; 2.Множественная эпифизарная, дистрофическая дисплазии и пвсевдоахондроплазия	1.Пороки развития суставного хряща; 2. Нарушение процессов окостенения в эпифизах костей	1.Укорочение конечностей и утолщение хрящевых сочленений, голова и туловище сохраняют нормальные размеры – ахондроплазия - нарушаются процессы эндохондрального окостенения на фоне нормального эностального и периостального окостенения. Поражаются кости, развивающиеся из хондробластической системы - конечностей и основания черепа; рост костей соединительнотканного происхождения не нарушается; 2. Признаки при псевдоахондроплазии проявляются в процессе роста к возрасту 2-3х недель - укорочение конечностей по ризомелическому типу, то есть за счет нарушения роста бедренных и плечевых костей. У щенков задерживается рост, они не могут ходить и стоять. Длинные трубчатые кости короткие, толстые и изогнутые, суставы утолщены. Характерны контрактуры в локтевых и плечевых суставах	1.Макроцитарная гемолитическая анемия у аляскинских маламутов; Глухота и атрофия семенников у перинейской горной собаки	a) Вставка ретрогена FGF4 на CFA18 ~ 25 Mb; b) нонсенс мутация в 16 экзоне (c.2083 C>T) ITGA10; c) мутация c.143G>C в COL11A2	a) бассет хаунд, вельш-корги пемброк; b) карельская медвежья собака, серый норвежский элкхунд; c) лабрадор ретривер, перинейская горная собака.

Дисплазия локтевого сустава (ED): (фрагментации, расслаивающий остеохондрит и несращение медиального надмыщелка и латерального венечного отростка)	Симптомо комплекс дисконгруэнтности суставных поверхностей и остеохондропатических проявлений в области венечного или крючковидного отростков.	Проявляется в частично согнутом положении обоих локтей в возрасте 4-6 мес., при этом двигательная функция - нарушен процесс роста локтевых суставов.	У лабрадоров в 1,7 раз чаще пражены кобели.		Золотистый ретривер, лабрадорретривер и бернский зенненхундньо фаундленд
Аномалия передних конечностей FA/EA	Неравномерный рост лучевой и локтевой костей вследствие асимметричной или сниженной скорости роста в любой из ростковых зон на лучевой или локтевой кости и преждевременное закрытие ростковых зон.	Изменения на рентгеновских снимках видны с 2,5 мес. до 8 мес. Кость, растущая быстрее изогнута в форме «лука». Могут быть вторичные повреждения: фрагментация венечного отростка в локтевом суставе или участков кости с медиальной и латеральных сторон. Иногда скопление синовиальной жидкости в локтевом суставе. Может быть односторонней, но чаще двусторонняя.	Карликовость, нарушение позвоночного столба, ортопедические заболевания, деформациями челюстей, анемия, «шаткость» коленного сустава		Аляскинский маламут, элькхунд, гончие, пудель
Хондродистрофия	Укорочение конечностей и патологии межпозвонковых дисков (IVDD) - дефекты эндохондрального окостенения	У хондродистрофических собак пульпозное ядро постепенно заменяется хондроцитоподобными клетками в процессе хондроидной метаплазии, который происходит до 1 года жизни, у других пород в более старшем возрасте. Тип I IVD встречается исключительно у хондродистрофических пород и характеризуется преждевременной дегенерацией всех дисков у молодых собак. Тип II IVD встречается у пожилых собак и обычно ограничивается поражением одного диска только с частичным выпячиванием.	Вальгусные деформации и большие ушные раковины у ретриверов; миелопатия	ретроген FGF4 на CFA18 влияет на длину конечности, а ретроген FGF4 на CFA12 объясняет хондродистрофоидный фенотип, который включает длину конечности и IVDD	такса, бигль,фр. бульдог. пекинес, спаниель; кокер-спаниель, лхаса апсо, вельш-корги пемброк и ши-тцу; американский кокер-спаниель и бигль

того, у гипоморфов FGF8 наблюдаются гипопластические или несуществующие структуры внешнего уха [1]. Обследование ретрогенов в эталонном геноме собаки показало, что у собаки около 70 функциональных ретрогенов; однако сообщалось, что только предыдущая вставка ретрогена CFA18 FGF4 была связана с вызывающим заболевание фенотипом [17]. Parker HG et all. предположили, что инсерция ретрогена CFA18 FGF4 будет экспрессироваться благодаря вставке вблизи последовательностей со свойствами промотора [17]. Как только ретроген FGF4 появился и дал явный фенотип, вероятно, был применен сильный отбор для его сохранения, чему способствовал полудоминантный характер мутации. Авторы предполагают, что гетерозиготный фенотип эстетически желателен и что отбор поддерживает вставку с относительно высокой частотой аллелей. Исследование инсерции CFA12 FGF 4 у других пород также показало высокую частоту аллелей у нескольких мелких и средних пород собак. В породах, имеющих инсерцию CFA18 FGF4, например, у бассет-хаунда, кардиган вельш корги, такс, наблюдается более значимое уменьшение высоты, что подтверждает влияние обоих ретрогенов FGF4 на размер (длину) костей конечностей. Кроме сегрегации по высоте, инсерция CFA12 FGF4 также сегрегирует с восприимчивостью к IVDD типа I Хансена. Из всех случаев IVDD, генотипированных для данной инсерции, все были гомозиготными мутантами или гетерозиготами, что свидетельствует о том, что одной дополнительной копии FGF4 на CFA12 достаточно для возникновения IVDD типа I. Вторичной патологией по отношению к грыже IVD является миелопатия, распространенное неврологическое заболевание спинного мозга у собак. Таким образом, растущая популярность некоторых пород хондродистрофического типа, что по всему миру исчисляется миллионами, приводит к одновременному отбору и по IVDD, и по миелопатии.

Для дифференциальной диагностики сходных поражений передних конечностей была составлена таблица 1.

ВЫВОДЫ

После проведенного анализа литературы, обобщения изучаемых патологий можно сделать вывод, что хотя клиническая картина сходна и проявляется в виде искривления передних конечностей в возрасте до 1 года, этиология заболеваний имеет существенные различия, мутации, выявленные на CFA 12 и CFA18 имеют различия, а также разную породную предрасположенность.

Hereditary pathologies the forelimbs in the dogs. MukiyY. V. - Ph.D., Assoc. department veterinary genetics and animal husbandry , St. Petersburg state Academy of veterinary medicine

ABSTRACT

In dogs, such hereditary limb pathologies as chondrodysplasia, achondroplasia, pseudoachondroplasia and dysplasia of the elbow joint are known. This paper reviews the literature on hereditary limb pathologies: chondrodysplasia, achondroplasia, pseudoachondroplasia, anomaly of the forelimb (FA / EA), dysplasia of the elbow joint. Differential diagnosis is required as the abnormalities have similar clinical features in dogs. To understand their differences, a summary table was compiled, including the following sections: name, general disorders, clinical signs, additional signs, mutations and breeds in which the anomaly occurs.

It was found that the clinical picture is similar and manifests itself in the form of curvature of the forelimbs at the age of up to 1 year, however, the etiology of the diseases has significant differences. Mutations identified on CFA 12 and CFA18 vary, as well as different breed predisposition. Genetic tests for these anomalies have not been developed, therefore the main diagnostic methods can be examination, observation, fluoroscopy. Thus, the study, generalization, systematization of similar pathologies by etiology, age of manifestation, various features and type of inheritance is relevant.

ЛИТЕРАТУРА

1.Abu-Issa, R., Smyth, G., Smoak, I.et al. Fgf8 is required for pharyngeal arch and cardiovascular development in the mouse /R. Abu-Issa, G. Smyth, I. Smoak et al.// Development. 2002. - 129: P. 4613–4625.

2.Bergknut, N. et al. The dog as an animal model for intervertebral disc degeneration? /N. Bergknut// Spine. 2012; 37. P. 351–358.

3.Bingel, S.A. , Sande, R.D. Chondrodysplasia in five Great Pyrenees / S.A. Bingel, R.D. Sande// J Am Vet Med Assoc. 1994. - 205 (6): P. 845-848.

4.Boulet, A.M., Capecchi, M.R. Signaling by FGF4 and FGF8 is required for axial elongation of the mouse embryo/ A.M. Boulet, M. R. Capecchi //Dev Biol. – 2012. - 371: P. 235–245.

5.Braund, K.G. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young dalmatian dogs/ K.G. Braund// In JD Bonagura and RW Kirk(eds.) Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice. WB Saunders Co., Toronto.Bjorling DE.- 1995. - P. 1136-1140.

6.Brisson, B.A., Moffatt, S.L., Swayne, S.L. et al. Recurrence of thoracolumbar intervertebral disk extrusion in chondrodystrophic dogs after surgical decompression with or without prophylactic fenestration: 265 cases (1995-1999) /B.A. Brisson, S.L. Moffatt, S.L. Swayne et al. // J Am Vet Med Assoc. - 2004. - 224: P. 1808–1814.

7.Frischknecht, M., Niehof-Oellers, H., Jagannathan,V. et al. A COL11A2 Mutation in Labrador Retrievers with Mild Disproportionate Dwarfism. /M. Frischknecht, H. Niehof-Oellers, V. Jagannathan et al. // PLoSONE. - 2013. № 8 (3): e60149. - P. 1-9. doi:10.1371/journal.pone.0060149.

8.Emily, A. Brown, Peter J. Dickinsonb, Tamer Mansour. FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs/ Browna A. Emily, Dickinsonb Peter J., Mansour Tamer //Proc Natl Acad Sci US A. - 2017. - 114 (43): P. 11476-11481.

9.Hansen, H-J. A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog: With special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis / H-J. Hansen // Acta Orthop Scand. 1952; 23 (Suppl 11): P. 1–130.

10.Kyöstilä, K. Canine chondrodysplasia caused by a truncating mutation in collagen-binding integrin alpha subunit 10. /K. Kyöstilä, A.K. Lappalainen, H. Lohi |//PLoS One. - 2013. - № 25. - P. 8(9).

11.Mäki, K., Liinamo, A.E., Ojala, M. Estimates of genetic parameters for hip and elbow dysplasia in Finnish Rottweilers./ K. Mäki, A.E. Liinamo, M. Ojala // JAnimSci. - 2000. -78(5): P. 1141-8.

12.Lappalainen, A.K., Vaittinen, E., Junnila, J. et al. Intervertebral disc disease in Dachshunds radiographically screened for intervertebral disc calcifications. /A.K. Lappalainen, E. Vaittinen, J. Junnila// Acta Vet Scand. – 2014. - P. 56:89.

13.Lavrijsen, I.C., Heuven, H.C., Voorhout, G. et all. Phenotypic and genetic evaluation of elbow dysplasia in Dutch Labrador Retrievers, Golden Retrievers, and Bernese Mountain dogs. /I.C. Lavrijsen, H.C. Heuven, G.Voorhout //V et J. – 2012. - 193 (2). - P. 486-492.

14. Mogensen, M. S. et al. Genome-wide association study in Dachshund: Identification of a major locus affecting intervertebral disc calcification/ M.S. Mogensen // J Hered. -2011..-102(Suppl 1). - P.81–86.

15.Morris, D. Dogs: A Dictionary of over 1000 Dog Breeds /D. Morris // Trafalgar Square Publishing; North Pomfret, VT. -2002.- 758 p.

16. Niswander, L., Martin, G.R. Fgf-4 expression during gastrulation, myogenesis, limb and tooth development in the mouse /L. Niswander, G.R. Martin // Development. 1992 Mar; 114(3):755-68.- 1992. 114. - P. 755–768.

17.Parker, H.G. et al. An expressed fgf4 retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs / H.G. Parker//Science. 2009. – 325. - P. 995–998.

18.Shamim, H. et al. Sequential roles for Fgf4, En1 and Fgf8 in specification and regionalisation of the midbrain / H. Shamim// Development. – 1999.126. - P. 945–959.

19.Smit, J.J. Evaluation of candidate genes as a cause of chondrodysplasia in Labrador retrievers./ J.J. Smit, J. Temwitchitr, B.A. Brocks and all. //Vet. J. - 2011. - 187(2). - P. 269-271.

20.Vermote, K.A.G., Bergenhuyzen, A.L.R., Gielen, I. et al. Elbow lameness in dogs of six years and older: arthroscopic and imaging findings of medial coronoid disease in 51 dogs./ K.A.G. Vermote, A.L.R. Bergenhuyzen, I. Gielen //Vet. Comp. Orthop. Traumatol. - 2010. - № 23. - P. 43-50.

21.Электронный ресурс: /БМЭ. Хондродисплазия // - URL: https://бмэ.орг/index.php/ХОНДРОДИСПЛАЗИЯ (дата обращения: 15.11.2020).