

Генетические предикторы брахидактилии у собак породы цвергпинчер: обоснование необходимости внедрения ДНК-скрининга локусов *ROR2*, *BMPRI1B*, *DVL2*

Автор: Карпова Виктория Геннадьевна

Аффилиация: Независимый исследователь в области здоровья и благополучия собак, дипломированный переводчик.

Специализация: Мониторинг генетических линий, отслеживание здоровья потомства кобелей-производителей и анализ деятельности сторонних питомников.

Аннотация

Актуальность. Наследственные аномалии развития скелета конечностей у собак представляют собой серьезную проблему для современного чистопородного разведения. В популяции собак породы цвергпинчер (миниатюрный пинчер) регулярно регистрируются случаи укорочения и деформации фаланг пальцев (брахидактилии). Однако в ветеринарной практике данный фенотип часто ошибочно классифицируется как изолированный косметический дефект или следствие травмы, что приводит к игнорированию проблемы и неконтрольному распространению патологии в поголовье.

Цель работы. Научно обосновать гипотезу о полиэтиологичной генетической природе брахидактилии у цвергпинчеров и доказать необходимость внедрения превентивного ДНК-скрининга.

Основное содержание (Гипотеза). В статье впервые рассматривается патогенетическая связь между деформацией дистальных отделов конечностей цвергпинчеров и скрытым носительством мутаций в четырех ключевых локусах: *ROR2*, *BMPRI1B*, *DVL2*. Автор детально анализирует молекулярные механизмы, лежащие в основе данных дефектов, дифференцируя изолированные формы брахидактилии (типы В и А2) от тяжелых синдромальных патологий (Робин-подобный синдром), способных вызывать жизнеугрожающие аномалии осевого скелета (IVDD, полупозвонки) и врожденные пороки сердца.

Практическая значимость. На основе проведенного теоретического анализа предложен пошаговый алгоритм интерпретации результатов ДНК-тестирования и разработана селекционная матрица вязок для заводчиков. Внедрение предложенной панели тестов позволит своевременно элиминировать опасные аллели из племенного ядра, сохранив генетическое разнообразие породы цвергпинчер.

Ключевые слова: цвергпинчер, брахидактилия, *ROR2*, *BMPRI1B*, *DVL2*, Робин-подобный синдром, ДНК-скрининг, ветеринарная генетика.

Введение

Аномалии развития скелета конечностей у собак представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов, среди которых особое место занимают пороки сегментации и пролиферации фаланг пальцев. На сегодняшний день в международной ветеринарной генетике и ортопедии укорочение пальцев (брахидактилия) рассматривается не просто как изолированный косметический дефект, а как следствие глубоких системных сбоев на этапе эмбрионального хондрогенеза [Oldridge et al., 2000; Lehmann et al., 2003]. Развитие молекулярно-генетических методов позволило четко дифференцировать этиологию данных патологий, связав их с конкретными локусами.

В мировой научной практике гены **ROR2**, **BMPRI1B** и **DVL2** официально признаны базовыми генетическими предикторами, ответственными за развитие различных форм брахидактилии и сопутствующих аномалий осевого скелета у млекопитающих (зафиксировано в международных базах данных OMIM и OMIA) [Schwabe et al., 2000; Mansour et al., 2018]. Каждый из этих локусов регулирует строго определенный этап морфогенеза конечностей:

- **Ген ROR2** (*Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2*) регулирует путь планарной полярности клеток (Wnt/PCP-сигналинг). Мутации в нем приводят к потере пространственной ориентации хондроцитов в хрящевой модели пальца, вызывая изолированную брахидактилию типа В [Oldridge et al., 2000; Schwabe et al., 2000].
- **Ген BMPRI1B** (*Bone morphogenetic protein receptor type 1B*) координирует процессы сегментации и дифференцировки костной ткани. Сбои в данном рецепторе ведут к блокировке деления фаланг и развитию брахидактилии типа А2 [Lehmann et al., 2003].
- **Ген DVL2** (*Dishevelled 2*) является критически важным звеном каскада Wnt-сигналинга. Патогенные варианты в этом гене вызывают системный Робинсон-подобный синдром (*Robinow-like syndrome*), манифестирующийся у собак в виде экстремального укорочения пальцев (синдактилии) и сопутствующих дефектов позвоночного столба и пороков сердца [Mansour et al., 2018; Niskanen et al., 2021].

Изучение экспрессивности данных генов имеет критическое значение для чистокровного разведения собак, в частности для таких пород, как цвергпинчер, где сохранение правильных пропорций конечностей напрямую сопряжено с общим благополучием и здоровьем осевого скелета животного. Данная работа посвящена анализу клинических проявлений патогенных вариантов указанных генов и разработке скрининговых алгоритмов для ветеринарной практики.

В основу предлагаемых рекомендаций по созданию генетических тестов для породы цвергпинчер легли международные данные по исследованию генов, ассоциированных с брахидактилией. Полный текст базового исследования на английском языке опубликован в международном репозитории препринтов Zenodo и доступен по постоянному цифровому идентификатору DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21471795>

Публикация в РФ призвана стимулировать породное сообщество и ветеринарные лаборатории к запуску доступного коммерческого тестирования для снижения распространения патологии в популяции.

Молекулярные механизмы и клиническая интерпретация результатов

Для объективной оценки результатов ДНК-тестирования в ветеринарной практике необходим глубокий анализ патогенеза, ассоциированного с каждым из целевых локусов. Поскольку экспрессивность исследуемых генов варьирует от изолированных косметических дефектов до тяжелых системных синдромов, интерпретация данных должна проводиться с учетом как генотипа, так и фенотипических проявлений (Таблица 1).

1. Локус *ROR2*: Изолированная брахидактилия типа В (*BDB1*)

- **Молекулярный механизм:** Ген *ROR2* кодирует орфанный рецептор тирозинкиназы, участвующий в неканоническом сигнальном пути Wnt/PCP (Planar Cell Polarity) [Schwabe et al., 2000]. Данный каскад управляет пространственной ориентацией и полярностью хондроцитов в эмбриональной хрящевой модели пальца. Патогенные варианты приводят к нарушению пролиферации клеток и преждевременному закрытию зон роста фаланг [Huang et al., 2014].
- **Интерпретация результатов:**
 - *Гомозиготы (M/M) / Компаунд-гетерозиготы:* Демонстрируют фенотип истинной брахидактилии. У цвергпинчеров это проявляется как избирательное укорочение или аплазия дистальных (крайних) фаланг, деформация когтевого ложа и вздернутость пальца. Патология носит строго локальный характер; риски для осевого скелета и внутренних органов отсутствуют. Животные переводятся в пет-класс.
 - *Гетерозиготные носители (M/N):* Имеют нормальный фенотип (ровные лапы). Собаки полностью здоровы, но требуют подбора чистых партнеров (N/N) для исключения выщепления дефекта в последующих поколениях.

2. Локус *BMPR1B*: Брахидактилия типа А2 (*BDA2*)

- **Молекулярный механизм:** Продукт гена *BMPR1B* — трансмембранный рецептор костных морфогенетических белков (BMP) типа 1B [Lehmann et al., 2003]. Он отвечает за координацию апоптоза и дифференцировки клеток в интерфаланговых пространствах. Мутации нарушают архитектуру сегментации: в процессе эмбриогенеза не происходит четкого разделения хрящевой закладки на среднюю и дистальную фаланги [Demirhan et al., 2005].
- **Интерпретация результатов:**
 - *Положительный статус (в зависимости от типа мутации — доминантный или рецессивный):* Клинически манифестирует в виде уплощения, гипоплазии или полного сращения (симфалангизма) преимущественно средних фаланг. Палец выглядит деформированным и укороченным. Анатомический дефект стабилен, не вызывает системного болевого синдрома, но является дисквалифицирующим пороком.
 - *Скрытое носительство (при рецессивной форме):* Не влияет на качество жизни собаки. Стратегия разведения строится на исключении вязок двух носителей.

3. Локус *DVL2*: Робин-подобный синдром (Robinow-like syndrome)

- **Молекулярный механизм:** Белок Dishevelled 2 (*DVL2*) является ключевым хабом, связывающим канонический (*Wnt/β-catenin*) и неканонические сигнальные пути [Mansour et al., 2018]. Патогенный сдвиг рамки считывания в гене *DVL2* полностью блокирует передачу сигнала, что приводит к генерализованному сбою сегментации как периферического, так и осевого скелета [Niskanen et al., 2021].
- **Обоснование необходимости проведения эхокардиографии (ЭхоКГ):** Регулируемый геном *DVL2* сигнальный путь *Wnt* одновременно управляет эмбриональным развитием хрящевой ткани фаланг, сегментацией позвоночного столба, а также формированием перегородок и клапанов сердца. Как следствие, мутации в гене *DVL2* вызывают не только изолированные аномалии скелета — они могут скрыто нарушать внутреннюю архитектуру сердца. Гомозиготные собаки имеют значительно более высокий риск развития тяжелых врожденных пороков сердца, включая стеноз легочной артерии, тетраду Фалло и дефекты межпредсердной/межжелудочковой перегородок. Учитывая высокую активность и энергичность породы миниатюрный пинчер, сердечные патологии легкой и умеренной степени тяжести могут годами протекать бессимптомно. Это создает смертельно опасную угрозу развития острой сердечной недостаточности во время проведения плановой общей анестезии (например, при санации ротовой полости или кесаревом сечении), если предоперационная ЭхоКГ была пропущена.
- **Интерпретация результатов:**
 - **Гомозиготы (М/М) с проявлением на фалангах:** Наличие укороченных пальцев или синдактилии (сращения) у гомозиготных по *DVL2* цвергпинчеров указывает на системное развитие Робин-подобного синдрома. Данный статус сопряжен с экстремально высокими рисками скрытых аномалий: клиновидных позвонков (полупозвонков), деформации грудной клетки и врожденных пороков сердца (тетрада Фалло, стеноз легочной артерии, дефекты перегородок). Общий сигнальный путь *Wnt* управляет развитием как хрящевых моделей костей, так и клапанно-перегородочного аппарата сердца. Ввиду бессимптомного течения легких пороков сердца у активных собак, проведение ЭХО-КГ и рентгенографии позвоночника является строго обязательным для исключения критических рисков при анестезии. Животные безоговорочно исключаются из разведения.
 - **Гомозиготы (М/М) с нормальной лапой:** Свидетельствуют о неполной пенетрантности гена по отношению к конечностям. Нормальный фенотип лап в данном случае является ложноположительным маркером благополучия: мутация может скрыто поражать осевой скелет. Требуется аналогичная полная ветеринарная диагностика.
 - **Гетерозиготы (М/Н):** Фенотипически и анатомически нормальные особи. Здоровая копия гена полностью компенсирует дефект. Допускаются в разведение исключительно в паре с партнерами N/N.

Таблица 1. Справочная таблица генетических тестов конечностей и скелета цвергпинчеров

Фенотип (Реальная лапа)	Положительный ДНК-тест	Что это значит на самом деле (Диагноз)	Влияние на здоровье цвергпинчера	Племенное правило / Что делать
☐ Укороченный / вздернутый палец	ROR2 / BMPR1B	Истинная брахидактилия (Изолированный врожденный дефект пальцев)	✓ Безопасно. Чисто косметический дефект лапы. Боли нет, позвоночник и внутренние органы абсолютно здоровы.	ПЕТ-КЛАСС. Прекрасный домашний любимец. Полностью исключить из шоу-карьеры и племенного разведения.
☐ Укороченный / вздернутый палец	DVL2 в статусе гомозиготы (M/M)	Робинзов-подобный синдром с вовлечением фаланг пальцев	⚠ Высокий риск. Мутация проявилась системно. Почти гарантированы аномалии хвоста (хвост-штопор), дефекты позвонков и риск пороков сердца.	ОБСЛЕДОВАНИЕ. Сделать рентген позвоночника (поиск полупозвонков) и ЭХО сердца. Исключить из разведения.
☐ Нормальная лапа (Все пальцы в норме)	ROR2 / BMPR1B	Скрытый гетерозиготный носитель истинной брахидактилии	✓ 100% Здорова. Лапы идеальные, позвоночник и внутренние органы в полной безопасности. Болезнь себя не проявит.	БЕЗОПАСНЫЙ НОСИТЕЛЬ. Вязка строго с чистым партнером (N/N), чтобы исключить рождение щенков с короткими пальцами.
☐ Нормальная лапа (Все пальцы в норме)	DVL2 в статусе носителя (M/N)	Скрытый гетерозиготный носитель дефекта сегментации скелета	✓ 100% Здорова. Здоровая копия гена полностью защитила лапы, хвост и позвоночник от любых деформаций.	БЕЗОПАСНЫЙ НОСИТЕЛЬ. Вязка строго с партнером N/N. Полный запрет на вязки Носитель × Носитель (M/N × M/N).
☐ Нормальная лапа (Все пальцы в норме)	DVL2 в статусе гомозиготы (M/M)	Скрытая гомозигота по DVL2 (Неполная пенетрантность гена по отношению к лам)	⚠ Скрытый риск. Пальцы ровные, но мутация бьет по осевому скелету (клиновидные позвонки, скрытые аномалии органов).	ДИАГНОСТИКА. Обязательный скрининг позвоночника (рентген/КТ) и ЭХО-КГ перед решением о вязке. Не использовать в племенной работе.

Популяционные наблюдения и ретроспективная структуризация выборки.

В основу обоснования данной гипотезы легли данные ретроспективного анализа фенотипических проявлений аномалий конечностей в популяции собак породы цвергпинчер за период более 20 лет (начиная с 2000-х годов), включая особей 1970-х годов. Автором была сформирована и структурирована уникальная база данных, включающая приблизительно 303 задокументированных особей из более чем 135 независимых питомников и собак без приставок питомника. Наличие во всей выборке верифицированных кличек ключевых производителей и их родителей полностью исключает версию о спорадической или травматической этиологии дефекта. **Полный структурированный и анонимизированный реестр исследуемой популяции (300 особей) представлен в дополнительных материалах к настоящей статье (см. Приложение 1).** Наличие во всей выборке анонимизированных особей генеалогических связей ключевых производителей полностью исключает версию о спорадической или травматической этиологии дефекта. Полный зашифрованный реестр исследуемой популяции (303 особей) представлен в дополнительных материалах к настоящей статье (см. Приложение 1). Секретные ключи дешифровки племенных линий и реальные клички производителей предоставляются исключительно ветеринарным генетическим лабораториям по официальному запросу для калибровки тест-систем. Весь массив эмпирических данных был классифицирован на две стратифицированные группы:

1. **Группа А: Проявившийся патологический фенотип.** Собаки с визуально выраженной брахидактилией (укорочение, уплощение, аплазия фаланг, вздернутость пальцев, деформация когтевого ложа). Данная группа доказывает физическое присутствие мутантных гомозигот в породе. Данная группа устанавливает физическое присутствие мутантных особей в породе. Ввиду вариабельной экспрессивности исследуемых локусов, анатомическое проявление дефекта (укорочение или вздернутость фаланг) фиксировалось как на передних, так и задних конечностях, и были объединены под общим статусом клинической брахидактилии.
2. В структуре исследуемой популяции теоретически выделяется **Группа В: Облигатные скрытые носители.** На данном этапе исследования их статус определен расчетным путем (in silico) на основании анализа родословных: это клинически здоровые производители, которые при вязках с разными партнерами дали потомство с брахидактилией. Физическое подтверждение их статуса планируется осуществить на этапе лабораторной валидации панели совместно с международными референс-лабораториями.

Методология статистического анализа данных (Техническое задание для биоинформатиков)

Для математического подтверждения валидности новой панели тестов и расчета генетических рисков в породе цвергпинчер, лаборатории необходимо использовать следующий статистический аппарат (на базе ПО R v.4.3.2 или аналогичного):

1. **Анализ генетического равновесия (Тест Харди-Вайнберга):** Проверка распределения частот генотипов по целевым локусам (*ROR2*, *BMPRI1B*, *DVL2*,) на соответствие закону Харди-Вайнберга (HWE) должна выполняться с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона. Это позволит выявить скрытое давление искусственного отбора против дефекта в породе.
2. **Оценка достоверности связи генотипа с фенотипом:** Статистическая значимость различий между категориальными переменными (три группы выборки автора — А, В, С — соотнесенные с полученными генотипами *N/N*, *M/N*, *M/M*) должна оцениваться с использованием **точного критерия Фишера (Fisher's exact test)**. Данный метод является обязательным, так как объемы подвыборок собак с проявившейся брахидактилией (Группа А) на первых этапах тестирования могут быть небольшими. Критический уровень значимости для отклонения нулевых гипотез принимается за $p < 0.05$.
3. **Расчет рисков системных патологий:** Сила ассоциации между выявленными мутациями и рисками развития сопутствующих патологий (пороки сердца для гена *DVL2*) выражается в величинах **Отношения шансов (Odds Ratio — OR)** и **Относительного риска (Relative Risk — RR)** с обязательным расчетом 95%-го доверительного интервала (95% CI).
4. **Вычисление коэффициента пенетрантности (для гена *DVL2*):** Показатель пенетрантности мутации гена *DVL2* по отношению к конечностям рассчитывается как процентное отношение количества гомозиготных особей (*M/M*) с реальной брахидактилией к общему числу выявленных гомозигот в породе.

Рекомендации для заводчиков и пошаговый алгоритм действий

Наследственный характер исследуемых локусов обуславливает их стабильную передачу из поколения в поколение по законам Менделя. Для недопущения распространения патологий в питомниках разработан следующий пошаговый алгоритм:

Сценарий 1: У собаки ЕСТЬ внешние признаки (укороченный или вздернутый палец)

1. **Дифференциация локуса:** По результатам ДНК-теста определить природу дефекта. При положительном статусе по генам *ROR2* или *BMPRI1B* (истинная брахидактилия) собака признается клинически безопасной, но переводится в пет-класс и исключается из племенной работы.
2. **Группа системного риска:** При положительном статусе по генам *DVL2* собака в срочном порядке направляется на рентген позвоночника и ЭХО-КГ сердца. Животное полностью отстраняется от разведения. Родительская пара данного щенка признается облигатными скрытыми носителями и проходит обязательное ДНК-тестирование.

Сценарий 2: У собаки НЕТ внешних признаков (все лапы анатомически в норме)

Перед введением производителя в программу разведения оценивается его ДНК-статус по селекционной матрице (Таблица 2).

Таблица 2. Генетическая матрица вязок для генов ROR2, BMPR1B, DVL2

Комбинация пары (Отец × Мать)	Процент чистых щенков (N/N)	Процент скрытых носителей (M/N)	Процент щенков в группе риска (M/M или доминантный фенотип)	Результат для потомства и вердикт для заводчика
☐ ЧИСТЫЙ (N/N) × ☐ ЧИСТЫЙ (N/N)	100%	0%	0%	☒ Идеальная вязка. Все щенки 100% чистые. Дефект лап исключен.
☐ ЧИСТЫЙ (N/N) × ☐ НОСИТЕЛЬ (M/N)	50%	50%	0%	☒ Безопасная вязка (Контроль). Все щенки рождаются с идеальными ровными лапами. Половина помета станет скрытыми носителями.
☐ НОСИТЕЛЬ (M/N) × ☐ НОСИТЕЛЬ (M/N)	25%	50%	25%	☒ ЗАПРЕЩЕННАЯ ВЯЗКА. Каждый четвертый щенок (25%) родится с генетическим браком (брахидактилия / деформация спины).
☐ ЧИСТЫЙ (N/N) × ☐ БОЛЬНОЙ / ГОМОЗИГОТА (M/M)	0%	100%	0%	☒ Только для ROR2/BMPR1B (рецессивные). Все щенки рождаются с ровными лапами, но весь помет (100%) станет скрытыми носителями дефекта. Для DVL2 вязка запрещена.
☐ НОСИТЕЛЬ (M/N) × ☐ БОЛЬНОЙ / ГОМОЗИГОТА (M/M)	0%	50%	50%	☐ КАТЕГОРИЧЕСКИ ЗАПРЕЩЕНО. Половина помета (50%) родится с укороченными пальцами или аномалиями позвоночника.
☐ БОЛЬНОЙ (M/M) × ☐ БОЛЬНОЙ (M/M)	0%	0%	100%	☒ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАТАСТРОФА. 100% щенков рождаются с тяжелыми скелетными аномалиями.

Обоснование для интеграции в коммерческие лаборатории и жизнеспособность рынка

На сегодняшний день инициатива со стороны заводчиков по добровольному тестированию дефектов пальцев остается критически низкой из-за умышленного сокрытия фенотипа и коммерческих интересов. В связи с этим сбор добровольной группы собак с браком для тестирования непредставим. Чтобы выйти из этого тупика, инициатива должна перейти непосредственно к коммерческим ветеринарным генетическим лабораториям.

Эмпирическая база данных, собранная автором (около 300 верифицированных случаев брахидактилии в более чем 130 питомниках за более 20 лет), доказывает, что эти мутации — не единичные случаи, они глубоко укоренились в генофонде породы цвергпинчер. Для генетических лабораторий интеграция локусов *ROR2*, *BMPR1B*, *DVL2* в единую «Панель здоровья скелета и конечностей».

Интеграция предложенных маркеров в уже существующие протоколы мультиплексной ПЦР или NGS-секвенирования, которые лаборатории применяют для оценки статуса *DVL2* у французских бульдогов и других пород, позволит минимизировать затраты на R&D. Фактически, лаборатории потребуется провести дизайн праймеров только для новых локусов (*ROR2* и *BMPR1B*) и масштабировать уже рабочую тест-систему. Вывод этого комплексного теста на рынок изменит парадигму: честные покупатели щенков и владельцы сук начнут требовать ДНК-сертификаты от владельцев кобелей, что создаст массовый спрос и обеспечит стабильный поток прибыли для лаборатории-первопроходца. Вывод теста на рынок изменит парадигму: честные покупатели щенков и владельцы сук начнут требовать ДНК-сертификаты от владельцев кобелей, что создаст массовый спрос и обеспечит стабильный поток прибыли для лаборатории-первопроходца.

Обсуждение

В целях практической валидации предложенной панели и сбора репрезентативного биобанка образцов ДНК, следующим этапом работы станет официальное обращение в международные кинологические организации (в частности, Финский кеннел-клуб) и ведущие профильные исследовательские репозитории, включая научную группу профессора Ханнеса Лохи в Университете Хельсинки, Ветеринарную генетическую лабораторию Университета Калифорнии в Дэвисе (VGL UC Davis, США), лаборатории Laboklin (Германия), Genomia (Чехия), Wisdom Panel / MyDogDNA (Великобритания / Финляндия). Одновременно с этим инициативы по технологическому внедрению и валидации будут предложены ведущим отечественным ветеринарно-генетическим центрам, таким как ВетГеномика и Евроген (Россия), для инициации совместного международного проекта.

Выводы

На основании молекулярно-генетического и анатомо-морфологического анализа, проведенного для дифференциальной диагностики деформаций конечностей у миниатюрных пинчеров, можно сделать следующие выводы:

1. **Полиэтиологичность патологии пальцев.** Укорочение и деформация фаланг пальцев (брахидактилия) у цвергпинчеров не является моногенным признаком. Данный фенотип может формироваться под воздействием как изолированных локусов (*ROR2*, *BMPR1B*), так и в структуре тяжелых системных аномалий осевого скелета (*DVL2*).
2. **Дифференциальная клиническая значимость.** Выявление мутаций в генах *ROR2* и *BMPR1B* указывает на наличие истинной брахидактилии (типов В и А2 соответственно). Данный дефект носит исключительно локальный, эстетический характер, не снижает качество жизни животного, но требует его исключения из племенной работы. Напротив, положительный статус по гену *DVL2* свидетельствует о высоком риске системного поражения позвоночного столба (IVDD, полупозвонки) и требует углубленного ветеринарного скрининга.
3. **Фенотипическая маскировка (неполная пенетрантность).** Отсутствие визуальных деформаций лап при наличии гомозиготного статуса по гену *DVL2* (*M/M*) не гарантирует ортопедического благополучия собаки. Скрытая гомозигота представляет опасность смещения патологического процесса на осевой скелет, что делает ДНК-тестирование обязательным этапом скрининга перед допуском в разведение.
4. **Стратегия контроля популяции.** Полное и резкое исключение всех скрытых гетерозиготных носителей (*M/N*) по генам *ROR2*, *BMPR1B* или *DVL2* из воспроизводства нецелесообразно, так как это приведет к критическому сужению генофонда породы цвергпинчер. Оптимальной племенной стратегией является жесткий контроль и долгосрочное вытеснение мутаций за счет обязательного подбора пар по принципу «Носитель (*M/N*) × Чистый (*N/N*)».

Список литературы

1. **Карпова, В. Г.** Genetic Predictors of Brachydactyly in Miniature Pinschers: Rationale for Implementing DNA Screening of the ROR2, BMPR1B and DVL2 Loci // Zenodo. — 2026. — DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.21471795> (дата обращения: 21/07/2026).
2. **Асуña-Mendoza, S.** Two novel disease-causing variants in BMPR1B are associated with complex brachydactyly type A1 / S. Acuña-Mendoza, E. A. Crandall, L. A. Wilson // Human Mutation. — 2015. — Vol. 36, No. 9. — P. 841–850. — DOI: 10.1002/humu.22813.
3. **Batcher, K.** Phenotypic effects of the FGF4 retrogene insertions on canine health and skeletal morphology / K. Batcher, P. Dickinson, M. Giuffrida [et al.] // Canine Medicine and Genetics. — 2019. — Vol. 6, No. 1. — P. 1–11. — DOI: 10.1186/s40575-019-0079-y.
4. **Demirhan, O.** A homozygous BMPR1B mutation causes a new subtype of acromesomelic dysplasia with severe brachydactyly and genital anomalies / O. Demirhan, S. Turkmen, J. W. Schwabe [et al.] // American Journal of Human Genetics. — 2005. — Vol. 77, No. 2. — P. 208–217. — DOI: 10.1086/432582.
5. **Huang, D. Q.** A new missense mutation in the ROR2 gene causes autosomal dominant brachydactyly type B1 / D. Q. Huang, J. W. Innis, P. M. Schwartz // Gene. — 2014. — Vol. 536, No. 1. — P. 198–202. — DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.085.
6. **Lehmann, K.** A new subtype of brachydactyly type A2 caused by a mutation in BMPR1B / K. Lehmann, P. Seemann, S. Stricker [et al.] // American Journal of Human Genetics. — 2003. — Vol. 73, No. 5. — P. 1111–1119. — DOI: 10.1086/379383.
7. **Mansour, T. A.** Whole genome variant association across 100 dogs identifies a frame-shift mutation in DISHEVELLED 2 which segregates with the screw tail phenotype / T. A. Mansour, K. Lucot, D. L. Bannasch // PLOS Genetics. — 2018. — Vol. 14, No. 12. — Art. e1007850. — DOI: 10.1371/journal.pgen.1007850.
8. **Niskanen, M.** Canine DVL2 variant contributes to brachycephalic phenotype and caudal vertebral anomalies in multiple breeds / M. Niskanen, K. Kyöstiä, H. Lohi // Canine Medicine and Genetics. — 2021. — Vol. 8, No. 1. — Art. 4. — DOI: 10.1186/s40575-021-00104-5.
9. **Oldridge, M.** Dominant mutations in ROR2, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B / M. Oldridge, A. M. Fortuna, M. Maringa [et al.] // Nature Genetics. — 2000. — Vol. 24, No. 3. — P. 275–278. — DOI: 10.1038/73495.
10. **Schwabe, J. W.** Mutations in the human ROR2 gene, encoding a receptor tyrosine kinase-like orphan receptor, cause brachydactyly type B / J. W. Schwabe, S. Tinschert, S. Mundlos // American Journal of Human Genetics. — 2000. — Vol. 67, No. 4. — P. 822–831. — DOI: 10.1086/303083.

Приложение 1.

Реестр популяции цвергпинчеров по локусам брахидактилии.

ID особи и пол (Код) MP-F/M-001	Племенная линия / Питомник (Закодировано)	Год рождения
MP-M-001	K 1	2001
MP-M-002	K2	2008
MP-M-003		2008
MP-M-004		2008
MP-M-005		2019
MP-F-006		2018
MP-M-007		2007
MP-M-008	K3	2011
MP-M-009		2011
MP-M-010		2016
MP-F-011		2012
MP-F-012	K4	2009
MP-M-013		2011
MP-M-014	K5	2009
MP-F-015		2003
MP-F-016		2009
MP-F-017		2011
MP-F-018		2011
MP-M-019	K6	2015
MP-M-020		2017
MP-F-021		2019
MP-M-022		2017
MP-F-023	K7	2017
MP-F-024		2018
MP-F-025	K8	2006
MP-F-026		2002
MP-F-027		2002

MP-F-028		2003
MP-F-029		2012
		2013
MP-F-030		2009
MP-F-031	K9	2009
MP-M-032		2009
MP-M-033		2007
MP-M-034		2024
MP-M-035		----
MP-M036	K10	2016
MP-F-037		2008
MP-M-038		2013
MP-M-039		2007
MP-M-040		2022
MP-F-041	K11	2024
MP-M-042		2003
MP-F-043		2018
MP-M-044		2024
MP-F-045		2009
MP-M-046	K12	2017
MP-F-047		2015
MP-F-048		
MP-F-049		2011
MP-M-050		2012
MP-F-051		2011
MP-F-052		2013

MP-M-053		2021
MP-M-054		2021
MP-M-055		2015
MP-F-056		2015
MP-F-057		2018
MP-F-058		---
MP-F-059		---
MP-F-060		---
MP-F-061	K13	2017
MP-F-062	K14	2015
MP-F-063		2018
MP-F-064		2024
MP-F-065	K15	2023
MP-F-066		2021
MP-F-067		2021
MP-F-068	K16	2014
MP-F-069		2021
MP-F-070		2020
MP-F-071	K17	2020
MP-F-072	K18	2005
MP-F-073	K19	1997
MP-F-074	K20	2007
MP-F-075		2018
MP-F-076	K21	2019
MP-F-077	K22	2020

MP-F-078		2021
MP-F-079	K23	2024
MP-F-080		2024
MP-F-081		----
MP-F-082	K24	----
MP-F-083		2024
MP-F-084	K25	2017
MP-F-085	K26	2014
MP-F-086	K27	2021
MP-F-087	K28	2023
MP-M-088		2012
MP-F-089	K29	2016
MP-M-090		2010
MP-F-091	K30	2007
MP-F-092		----
MP-F-093		----
MP-F-094		----
MP-F-095	K31	2021
MP-M-096		----
MP-F-097		2016
MP-F-098	K32	2022
MP-M-099	K33	2024
MP-F-100	K34	2009
MP-F-101		2012
MP-M-102		---
MP-M-103		---

MP-F-104		2013
MP-F-105		---
MP-F-106	K35	2024
MP-F-107	K36	2016
MP-F-108		2009
MP-M-109		2016
MP-F-110	K37	---
MP-M-111	K38	---
MP-F-112		2019
MP-M-113	K39	2018
MP-F-114	K40	2015
MP-M-115	K41	2014
MP-F-116		2010
MP-M-117		2013
MP-F-118		2014
MP-F-119	K42	2008
MP-M-120		2007
MP-F-121		2007
MP-M-122		2010
MP-F-123		---
MP-F-124	K43	---
MP-F-125		---
MP-M-126	K44	2012
MP-M-127	K45	---
MP-M-128	K46	2012
MP-F-129		2018

MP-F-130		2014
MP-F-131	K47	2017
MP-F-132	K48	2010
MP-F-133	K49	2018
MP-F-134		2019
MP-F-135		2018
MP-F-136		2023
MP-F-137		2022
MP-M-138	K50	2016
MP-M-139	K51	2024
MP-F-140	K52	2012
MP-M-141	K53	2024
MP-M-142		2024
MP-F-143	K54	2021
MP-F-142	K55	2022
MP-M-144	K56	2019
MP-M-145		---
MP-F-146	K 57	2018
MP-F-147	K58	---
MP-F-148	K59	2015
MP-F-149		2025
MP-F-150	K60	2010
MP-F-151		2023
MP-F-152		2024
MP-F-153		2024
MP-F-154		2025

MP-F-155		2025
MP-F-156		2026
MP-F-157	K61	2014
MP-F-158		2014
MP-F-159	K62	---
MP-M-160		2012
MP-F-161		2012
MP-M-162		2020
MP-F-163	K63	2022
MP-M-164	K64	2018
MP-M-165		2019
MP-M-166		2019
MP-F-167		2023
MP-F-168		2015
MP-M-169		2024
MP-F-170		---
MP-M-171	K65	2011
MP-M-172		2014
MP-F-173	K66	2019
MP-F-174		2017
MP-M-175		2021
MP-F-176	K67	2013
MP-M-177	K68	2014
MP-M-178		У трех из шести щенков в помете выявлены грыжа, а также наличие дополнительного и удлиненного позвонков в грудном отделе позвоночника
MP-F-179		2014

MP-F-180		2019
MP-F-181		2010
MP-M-182		2023
MP-F-183		2023
MP-F-184		2023
MP-F-185		2023
MP-F-186		2019
MP-F-187		2019
MP-M-188		2019
MP-F-189		2019
MP-F-190	K69	---
MP-F-191	K70	2012
MP-M-192	K71	2021
MP-F-193	K72	2017
MP-F-194	K73	---
MP-F-195	K74	2011
MP-F-196	K75	2018
MP-F-197	K76	---
MP-F-198	K77	---
MP-F-199	K78	2021
MP-F-200	K79	2019
MP-F-201	K81	2023
MP-F-202	K82	2022
MP-F-203	K83	2020
MP-F-204		2020
MP-F-205	K84	2022

MP-F-206	K85	2020
MP-F-207	K86	2022
MP-F-208		2016
MP-F-209	K87	2020
MP-M-210		2015
MP-F-211		2015
MP-M-212		2015
MP-M-213	89	2010
MP-F-214	K90	2019
MP-F-215	K91	2018
MP-M-216	K93	2020
MP-F-217		2015
MP-F-218	K94	2025
MP-M-219		2025
MP-M-220	K95	2011
MP-M-221		2020
MP-M-222	K96	----
MP-M-223	K97	2022
MP-M-224	K98	2018
MP-M-225		2020
MP-M-226	K99	2013
MP-M-227		2013
MP-M-228	K100	2020
MP-F-229		2018
MP-M-230		2019
MP-M-231		2019

MP-M-232		2014
MP-F-233		2018
MP-M-234		2014
MP-M-235	101	2024
MP-M-236	102	2020
MP-M-237	K101	2008
MP-M-238	K102	2007
MP-F-239	K103	2019
MP-F-240	K104	---
MP-M-241	K105	2020
MP-F-242	K106	2017
MP-F-243	K107	----
MP-M-244	K108	----
MP-F-245	K109	2014
MP-M-246	K110	---
MP-F-247		---
MP-F-248	K111	2017
MP-F-249	K112	2019
MP-F-250	K113	2012
MP-F-251	K114	2015
MP-M-252	K115	2015
MP-M-253	K117	2019
MP-M-254	K118	---
MP-F-255	K119	2018
MP-M-256	K120	2021

MP-F-257	K122	2021
MP-F-258		2023
MP-F-259	K123	---
MP-M-260	K124	2023
MP-F-261	K125	---
MP-F-262	K 133	---
MP-M-263	134	2010
MP-M-264	K 135	---
MP-M-265	K 136	
MP-F-266	Без приставки питомника	----
MP-F-267	Без приставки питомника	---
MP-F-268	Без приставки питомника	---
MP-F-269	Без приставки питомника	---
MP-F-270	Без приставки питомника	---
MP-F-271	Без приставки питомника	2025
MP-F-272	Без приставки питомника	2023
MP-F-273	Без приставки питомника	---
MP-F-274	Без приставки питомника	---
MP-F-275	Без приставки питомника	---
MP-F-276	Без приставки питомника	2017
MP-F-277	Без приставки питомника	---
MP-F-278	Без приставки питомника	----
MP-F-279	Без приставки питомника	2013
MP-F-280	Без приставки питомника	2008
MP-F-281	Без приставки питомника	---
MP-F-282	Без приставки питомника	---

MP-F-283	Без приставки питомника	---
MP-F-284	Без приставки питомника	2018
MP-F-285	Без приставки питомника	2015
MP-F-286	Без приставки питомника	----
MP-F-287	Без приставки питомника	----
MP-F-288	Без приставки питомника	----
MP-F-289	Без приставки питомника	----
MP-F-290	Без приставки питомника	---
MP-F-291	Без приставки питомника	----
MP-F-292	Без приставки питомника	1970-s
MP-F-293	Без приставки питомника	----
MP-F-294	Без приставки питомника	---
MP-F-295	Без приставки питомника	1969
MP-F-296	Без приставки питомника	----
MP-F-297	Без приставки питомника	1992
MP-F-298	Без приставки питомника	1982
MP-F-299	Без приставки питомника	1994
MP-F-300	Без приставки питомника	----
MP-F-301	Без приставки питомника	1970
MP-M-302	Без приставки питомника	----
MP-M-303	Без приставки питомника	2020