

УДК 619:636:616.5
AGRIS L70

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/30>

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ МАСТОЦИТОМЫ У ШАРПЕЕВ

©**Рысцова Е. О.**, канд. с.- х. наук, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия, rystcova_eo@pfur.ru

©**Кондрашкина К. М.**, ORCID: 0000-0001-8282-2734, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия, 1032161257@pfur.ru

STUDY OF THE CONNECTION BETWEEN AUTOINFLAMMATORY DISEASE AND THE DEVELOPMENT OF A MAST CELL TUMOR ON THE EXAMPLE OF SHAR-PEI

©**Rystcova E.**, Ph.D., Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, rystcova_eo@pfur.ru

©**Kondrashkina K.**, ORCID: 0000-0001-8282-2734, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 1032161257@pfur.ru

Аннотация. Данная статья посвящена изучению связи между хроническим воспалением и развитием тучноклеточной опухоли на примере шарпеев. Ген HAS2, отвечающий за синтез гиалуроновой кислоты, у собак породы шарпей имеет повышенную экспрессию из-за которой гиалуроновая кислота накапливается в избытке в дерме, формируя отличительную породную черту — глубокие кожные складки. Стало известно, что гиалуроновая кислота принимает участие в иммунных реакциях. В нормальных условиях она находится в высокомолекулярной фракции, но и в избытке начинает расщепляться до низкомолекулярных полимеров, действуя на мембраны тучных клеток, как антиген, из-за химического сходства с микробной поверхностью. Таким образом, тучные клетки и другие иммунокомпетентные клетки инициируют воспалительный процесс. Поэтому породная предрасположенность шарпеев к накоплению гиалуроновой кислоты может являться причиной самовоспалительных заболеваний в организме собак. Связь с мастоцитомой прослеживается потому, что гиалуроновая кислота также влияет на пролиферацию и терминальную дифференцировку тучных клеток, взаимодействуя с ко-рецептором CD44 рецептора c-kit. Ген KIT отмечен исследователями, как ген, отвечающий за активную пролиферацию тучных клеток. В этом же гене происходят мутации у собак с тучноклеточной опухолью, в частности и у шарпеев. Возможно, фигурирование гиалуроновой кислоты и в хроническом воспалении, и в развитии мастоцитомы свидетельствует о наличии связи в этих патологических процессах.

Abstract. This article is devoted to the study of the connection between autoinflammatory disease and the development of a mast cell tumor on the example of Shar-Pei. The HAS2 gene, which is responsible for the synthesis of hyaluronic acid, in Shar-Pei has an increased expression due to which hyaluronic acid accumulates in the dermis, forming breed-defining skin phenotype — thick skin folds. It became known that hyaluronic acid is involved in immune reactions. Under normal conditions, it is in the high molecular weight fraction, but in abundant it begins to fragment into low molecular weight polymers interacting with the membranes of mast cells, as an antigen, due to chemical similarity with the microbial surface. Thus, mast cells and other immunocompetent cells initiate the inflammatory process. Therefore, the breed predisposition of Shar-Pei to the accumulation of hyaluronic acid can cause self-inflammatory diseases in dogs. The link with

mastocytoma can be traced because hyaluronic acid also affects the proliferation and terminal differentiation of mast cells, interacting with the CD44 co-receptor of c-kit receptor. The KIT gene is marked by researchers as the gene responsible for the active proliferation of mast cells. There were found mutations in the same gene in dogs with a mastocytoma. Perhaps the appearance of hyaluronic acid in chronic inflammation, as well as in the development of mastocytoma indicate the presence of a connection between both pathological processes.

Ключевые слова: мастоцитомы, хроническое воспаление, шарпей, гиалуроновая кислота, HAS2, CD44.

Keywords: canin mastocytoma, autoinflammatory disease, Shar-Pei, hyaluronic acid, HAS2, CD44.

Введение

Мастоцитомы или тучноклеточная опухоль — является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи у собак, составляя 16-21% от всех новообразований кожи [1]. Мастоцитомы собак демонстрируют различное физиологическое поведение, начиная от одиночных доброкачественных образований, которые можно вылечить одной хирургической операцией, до системного и потенциально смертельного метастатического заболевания [2].

Изучение тучноклеточных опухолей становится все актуальнее в ветеринарной медицине. Количество публикаций — говорит об интересе к этой, так до конца и непоясненной теме. Этиология тучноклеточных опухолей остается нераскрытой. Предположение о возникновении мастоцитом на фоне хронического воспаления тканей все еще является неофициальным из-за недостатка исследований, способных подтвердить или опровергнуть данное предположение. Из этого следует, что профилактика возникновения мастоцитом у собак с породной предрасположенностью неэффективна, так как какие-либо специфические канцерогены выявлены не были.

Злокачественная мастоцитомы тяжело поддается лечению. В отличие от нормальной ткани, в микросреде мастоцитомы часто не хватает кислорода (гипоксия), она закисляется (ацидоз) и содержит высокие уровни АФК (активных форм кислорода). Вместе эти факторы способствуют росту опухоли, распространению и устойчивости к лечению рака, что проявляется в неудачах в противораковой терапии. Стратегии нормализации микроокружения опухоли обычно направлены на отдельные факторы или специфические белки, связанные с аномальной микросредой. И несмотря на то, что собак с локализованными новообразованиями часто лечат местной терапией (хирургией и/или лучевой терапией), собаки с неоперабельной первичной массой или подтвержденным распространенным заболеванием обычно умирают [3].

По данным клиники экспериментальной терапии Н. Н. Блохина множественные новообразования кожи у собак встречаются чаще, чем единичные узлы, так как владельцы приводят своих питомцев, когда опухоль уже начала распространяться [4].

В указанных условиях понятен злободневный интерес ветеринарного мира к новым методам борьбы с мастоцитомы. После выяснения причины возникновения новообразования, вероятно, станет возможным отследить пациентов, находящихся в группе риска, и предотвратить развитие опухолей.

Теоретическое введение

Нормальные мастоциты, или по-другому барьерные клетки — это клетки, проходящие дифференциацию в костном мозге и затем мигрирующие в органы и ткани, контактирующие с внешней средой, в местах потенциального проникновения патогенов — таких как кожа, слизистая оболочка дыхательных путей, конъюктива и желудочно-кишечный тракт [5]. Впервые были описаны тучные клетки Эрлихом в 1878 году. Такое название они получили из-за наличия большого количества гранул в цитоплазме. В одной тучной клетке содержится около 1000 гранул, в которых находятся медиаторы воспаления (гепарин, гистамин, лейкотриены, факторы некроза опухоли, интелейкины), а также рецепторы к IgE (иммуноглобулины класса E), что и обуславливает активное участие мастоцитов в аллергических реакциях. IgE распределяются в организме, фиксируясь на поверхности тучных клеток. При связывании Ag (антигена) с ИгЕ происходит массовое высвобождение биологически активных веществ из тучной клетки, начинается воспалительный процесс, который стимулирует дальнейшую пролиферацию иммунокомпетентных В- и Т-лимфоцитов. Медиаторы повышают проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, вызывают спазм гладких мышц, высвободившиеся лизосомальные ферменты и активные метаболиты кислорода вызывают вторичное повреждение ткани, агрессивно воздействуя на очаг, в котором был обнаружен данный Ag. Ценой вторичного повреждения достигается более выраженный внеклеточный литический эффект, и дальнейшая экссудация и эмиграция лейкоцитов. Но при несбалансированном и чрезмерном иммунном ответе могут возникнуть проявления альтерации с преобладанием некроза. Таким образом, тучные клетки отвечают за адаптивный иммунный ответ.

Цитологически и гистологически мастоциты представляют собой округлые клетки, с округлым ядром, и разумеется гранулами. В отличие от других лимфоцитов, они имеют значительно больший объем цитоплазмы.

Хотя тучные клетки млекопитающих были впервые описаны более века назад, их происхождение оставалось противоречивым в течение нескольких десятилетий. Из-за морфологического и физиологического сходства довольно долго базофилы считались предшественниками тучных клеток. По функции и содержанию гранул они действительно похожи между собой, что иногда приводит к ошибочному заключению, что тучные клетки и есть базофилы, «осевшие» в тканях. На самом деле они, хоть и родственны базофилам в происхождении от CD34-положительной стволовой клетки, но не ближе, чем все остальные гемопоэтические клетки. Отдаленность их родства очевидна хотя бы потому, что у базофила ядро сегментируется, а у мастоцита — нет, а, как известно, «десегментировать» такие ядра не умеют.

Способность тучных клеток быстро взаимодействовать с микроокружением и реагировать посредством высвобождения множества биологически активных медиаторов воспаления является тонкой гранью, когда неадекватная регуляция функций тучных клеток может привести к разрушительным последствиям для организма. То есть каскад воспалительных реакций при избыточных стимулах может трансформироваться в патологический процесс. Очевидно, тучные клетки участвуют в патогенезе ряда хронических аллергических/воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и рака [6].

Этиология

Для мастоцитомы выявлена породная предрасположенность. На первом месте в группе риска стоят боксер (согласно литературным данным иностранных статей) и шарпей (согласно исследованиям русских ветеринарных клиник), так же к группе риска относятся такие

породы как лабрадор ретривер, бульдоги, английские сеттеры, бостон терьеры, стаффордширские терьеры [7–8]. Наличие породной предрасположенности с большой степенью вероятности говорит о генетическом факторе возникновения опухоли.

В статье К. В. Лисицкой было высказано предположение, что «мастоцитомы возникают на фоне хронического воспаления тканей. Таким образом, можно предположить, что предрасполагающим фактором развития опухоли является хроническая стимуляция функций мастоцитов». Есть ли связь между онкологическим процессом и хроническим воспалением? Давайте попробуем разобраться есть ли связь между этими двумя патологическими процессами на примере шарпеев. Так, например, отмечались случаи возникновения кожных мастоцитом у шарпеев на месте ранее возникших участков идиопатического дермального муциноза [9–10]. И так же известно, что у шарпея признаки воспаления, включая лихорадку и артрит, тоже связаны с породной предрасположенностью к самовоспалительному заболеванию шарпея (SPAID).

Гиалуриновая кислота, как этиологический фактор хронического воспаления

Проведенные исследования на кафедре патологии Стэнфордского университета Галли доказали, что тучные клетки могут действовать независимо от класса Ig. Согласно результатам этих исследований, лаброциты могут функционировать как иммунорегуляторные клетки, иницируя и регулируя каскад иммунных реакций, под воздействием генетических факторов и факторов внешней среды. Те ответственность за чрезмерную стимуляцию мастоцитов может нести генетическая предрасположенность самой тучной клетки или факторы окружающей среды, влияющие на ее окончательное созревание и поведение в тканях-мишенях.

Исследования указывают на взаимосвязь между избыточным накоплением гиалуриновой кислоты в характерных для шарпеев морщинистых складках и их склонностью к амилоидозам, вызванным хроническими воспалениями [11]. В исследовании была выявлена мутация, касающаяся обоих этих признаков. При анализе геномов больных шарпеев и клинически здоровых собак других пород у первых была выявлена дупликация в области гена HAS2, отвечающего за кодирование гиалуронатсинтазы-2, фермента, принимающего участие в синтезе гиалуриновой кислоты. У шарпеев этот ген HAS2 имеет повышенную экспрессию, что приводит к избыточному накоплению ГК (гиалуриновой кислоты) в дерме и характерным кожным складкам. Проблема в том, что ГК, связываясь с белковым рецептором CD44 на поверхности гемопоэтических клеток, фрагментируется до низкомолекулярных фракций, имитируя молекулы микробной поверхности. В результате эндоцитоза и последующего расщепления лизосомальными ферментами низкомолекулярного полимер ГК образуются внутриклеточные олигосахариды ГК, активирующие особый белковый комплекс в макрофагах, нейтрофилах и тучных клетках, инфламмасому NLRP3, приводящую к инициации воспалительной реакции [12]. Более короткие фрагменты ГК у шарпеев могут возникать из-за воздействия окружающей среды, например, стерильной травмы, окисления АФК [13], начиная воспалительный процесс. А возможно под действием эндогенных факторов избыточная высокомолекулярная ГК разлагается на низкомолекулярные фракции, что приводит к аутоиммунному воспалению [14]. Поскольку взаимодействие CD44-ГК может модулировать местные иммунные ответы посредством регуляции функций тучных клеток, чрезмерное количество ГК и ее последующее расщепление до низкомолекулярных полимеров может играть роль в склонности породы шарпей к аллергическим кожным заболеваниям и другим заболеваниям, вызванным тучными клетками. Поэтому неудивительно, что настойчивый искусственный отбор по фенотипу

гиалуронаноза с повышенным уровнем кожной ГК может предрасполагать шарпея к аутовоспалительному процессу, потенциально способствуя другим патологиям, наблюдаемым у этой породы, включая тучноклеточные опухоли [15]. Фактическая роль избыточной ГК у шарпея должна быть исследована дополнительно.

Гиалуроновая кислота, как фактор, регулирующий пролиферацию тучных клеток

Было показано, что связывание ГК с CD44 играет критическую роль и в регуляции пролиферации тучных клеток [16]. Одно известно точно, что тучные клетки происходят из гемопоэтических клеток-предшественников и подвергаются терминальной дифференцировке в тканях, где они в конечном итоге проживают. Поскольку CD44 является поверхностным рецептором для гиалуронана (ГК), который является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса в дерме, исследователи предположили, что CD44 играет роль в терминальной дифференцировке тучных клеток.

Возможно, что CD44 функционирует как корецептор для потенцирования передачи сигналов роста в тучных клетках. Поскольку c-kit-доминирующий рецептор тирозинкиназы, который регулирует пролиферацию и дифференцировку тучных клеток, он является одним из возможных партнеров CD44, как корецептора. Ген KIT, отвечающий за кодирование рецептора c-KIT, активирует фактор транскрипции STAT5, тем самым запуская процесс репликации ДНК в тучной клетке [17]. Учитывая, что мутации при неопластических мастоцитомах были найдены в гене KIT, необходимы дальнейшие анализы о потенциальном перекрестном взаимодействии сигнального пути между CD44 и c-kit. CD44 может быть одним из потенциальных терапевтических целей при хронических кожных воспалительных заболеваниях, сопровождающихся гиперплазией тучных клеток.

Во многих случаях мутации в KIT связаны с лиганд-независимой активацией рецептора, что приводит к автономной пролиферации мастоцитов. В 2014 году в США 2 ингибитора тирозинкиназы, маситиниб и тоцераниб, были одобрены для лечения мастоцитомы [18]. Препараты были способны подавлять прогрессирование опухоли, но эффект от лечения носил временный характер [19]. Поэтому все еще нужно разрабатывать новые терапевтические подходы к лечению мастоцитом у собак.

Заключение

Учитывая, что ГК непосредственно влияет на хронические воспалительные процессы у шарпеев, и прослеживается связь ГК с развитием мастоцитом, возможно генетическая мутация в гене HAS2 одна из причин развития мастоцитомы у шарпеев, а избыток ГК действует на тучные клетки как канцероген. Наличие породной предрасположенности, также указывающей на генетический фактор, и чувствительность тучных клеток к микросреде говорит о том, что этиология мастоцитомы собак, скорее всего многофакторная. В любом случае участие гиалуронана как в хроническом воспалении, так и в развитии тучноклеточной опухоли говорит о возможном наличии связи между двумя этими процессами. В настоящем исследовании мы почти не касались этиологии мастоцитом у пород помимо шарпея, так как выявление общих факторов не входило в задачи данной работы.

Авторы далеки от мысли, что результаты проведенного исследования можно рассматривать как единственное истинное предположение о причинах и условиях возникновения тучноклеточной опухоли. Необходимо дальнейшее целенаправленное изучение ультраструктурных изменений тучных клеток и их микроокружения во время воспалительного и онкологического процессов.

Список литературы:

1. Withrow S. J. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. Elsevier Health Sciences, 2007.
2. Welle M. M. et al. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment // *Veterinary dermatology*. 2008. V. 19. №6. P. 321-339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x>.
3. Dobson J. M., Scase T. J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs // *Journal of Small Animal Practice*. 2007. V. 48. №8. P. 424-431. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00366.x>.
4. Лисицкая К. В., Седов С. В., Якунина М. Н. Мастоцитомы собак: этиология, клиника, диагностика, лечение // *VetPharma*. 2011. №3-4. С. 94-99.
5. da Silva E. Z. M., Jamur M. C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2014. V. 62. №10. P. 698-738. <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>.
6. Rao K. N., Brown M. A. Mast cells // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. V. 1143. №1. P. 83-104. <https://doi.org/10.1196/annals.1443.023>
7. Villamil J. A. et al. Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011. V. 239. №7. P. 960-965.
8. Leidinger E. F., Freeman K., Kirtz G., Hooijberg E. H., Sick K. Breed related odds ratio and anatomic distribution of canine mast cell tumours in Austria. Retrospective study of cases in the years 2000-2010 // *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2014. №42. P. 367-373. <https://doi.org/10.2460/javma.239.7.960>.
9. Lopez A. et al. Cutaneous mucinosis and mastocytosis in a shar-pei // *The Canadian Veterinary Journal*. 1999. V. 40. №12. P. 881.
10. Madewell B. R., Akita G. Y., Vogel P. Cutaneous mastocytosis and mucinosis with gross deformity in a shar pei dog // *Veterinary Dermatology*. 1992. V. 3. №4-5. P. 171-175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1992.tb00167.x>.
11. Olsson M. et al. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs // *PLoS genetics*. 2011. V. 7. №3. P. e1001332. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001332>.
12. Kastner D. L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective // *Cell*. 2010. V. 140. №6. P. 784-790. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.002>.
13. Eberlein M. et al. Anti-oxidant inhibition of hyaluronan fragment-induced inflammatory gene expression // *Journal of Inflammation*. 2008. V. 5. №1. P. 20. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-20>.
14. Puré E., Assoian R. K. Rheostatic signaling by CD44 and hyaluronan // *Cellular signalling*. 2009. V. 21. №5. P. 651-655. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.01.024>.
15. Quimby S. R., Perry H. O. Plaquelike cutaneous mucinosis: its relationship to reticular erythematous mucinosis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982. V. 6. №5. P. 856-861. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)70075-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)70075-1)
16. Takano H. et al. Involvement of CD44 in mast cell proliferation during terminal differentiation // *Laboratory Investigation*. 2009. V. 89. №4. P. 446. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.159>.

17. Keller A. et al. The JAK2/STAT5 signaling pathway as a potential therapeutic target in canine mastocytoma // *Veterinary and comparative oncology*. 2018. V. 16. №1. P. 55-68. <https://doi.org/10.1111/vco.12311>.

18. FDA. База данных Управления по контролю за продуктами и лекарствами США. (Принято 6 марта 2017 г.); (обновлено 14 июля 2014 года).

19. Hahn K. A. et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors // *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. V. 22. №6. P. 1301-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x>.

References:

1. Withrow, S. J. (2007). *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. Elsevier Health Sciences.

2. Welle, M. M., Bley, C. R., Howard, J., & Rüfenacht, S. (2008). Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary dermatology*, 19(6), 321-339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x>.

3. Dobson, J. M., & Scase, T. J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 424-431. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00366.x>.

4. Lisitskaya, K. V., Sedov, S. V., & Yakunina, M. N. (2011) Canin mastocytoma: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *J. VetPharma*, (3-4). 94-99. (in Russian).

5. da Silva, E. Z. M., Jamur, M. C., & Oliver, C. (2014). Mast cell function: a new vision of an old cell. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 62(10), 698-738. <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>.

6. Rao, K. N., & Brown, M. A. (2008). Mast cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1143(1), 83-104. <https://doi.org/10.1196/annals.1443.023>

7. Villamil, J. A., Henry, C. J., Bryan, J. N., Ellersieck, M., Schultz, L., Tyler, J. W., & Hahn, A. W. (2011). Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(7), 960-965.

8. Leidinger, E. F., Freeman, K., Kirtz, G., Hooijberg, E. H., & Sick, K. (2014) Breed related odds ratio and anatomic distribution of canine mast cell tumours in Austria. Retrospective study of cases in the years 2000-2010. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, (42). 367-373. <https://doi.org/10.2460/javma.239.7.960>

9. Lopez, A., Spracklin, D., McConkey, S., & Hanna, P. (1999). Cutaneous mucinosis and mastocytosis in a shar-pei. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(12), 881. PMID: 10646065

10. Madewell, B. R., Akita, G. Y., & Vogel, P. (1992). Cutaneous mastocytosis and mucinosis with gross deformity in a shar pei dog. *veterinary Dermatology*, 3(4-5), 171-175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1992.tb00167.x>

11. Olsson, M., Meadows, J. R., Truve, K., Pielberg, G. R., Puppo, F., Mauceli, E., ... & Bassols, A. (2011). A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS genetics*, 7(3), e1001332. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001332>

12. Kastner, D. L., Aksenitjevich, I., & Goldbach-Mansky, R. (2010). Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, 140(6), 784-790. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.002>

13. Eberlein, M., Scheibner, K. A., Black, K. E., Collins, S. L., Chan-Li, Y., Powell, J. D., & Horton, M. R. (2008). Anti-oxidant inhibition of hyaluronan fragment-induced inflammatory gene expression. *Journal of Inflammation*, 5(1), 20. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-20>.
14. Puré, E., & Assoian, R. K. (2009). Rheostatic signaling by CD44 and hyaluronan. *Cellular signalling*, 21(5), 651-655. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.01.024>.
15. Quimby, S. R., & Perry, H. O. (1982). Plaquelike cutaneous mucinosis: its relationship to reticular erythematous mucinosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 6(5), 856-861. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)70075-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)70075-1).
16. Takano, H., Nakazawa, S., Shirata, N., Tamba, S., Furuta, K., Tsuchiya, S., ... & Kimata, K. (2009). Involvement of CD44 in mast cell proliferation during terminal differentiation. *Laboratory Investigation*, 89(4), 446. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.159>.
17. Keller, A., Wingelhofer, B., Peter, B., Bauer, K., Berger, D., Gamperl, S., ... & Valent, P. (2018). The JAK2/STAT5 signaling pathway as a potential therapeutic target in canine mastocytoma. *Veterinary and comparative oncology*, 16(1), 55-68. <https://doi.org/10.1111/vco.12311>.
18. FDA. U.S. Food and Drug Administration Database. [Accessed March 6, 2017]; [updated 14 July 2014].
19. Hahn, K., Oglivie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., ... & Dubreuil, P. (2008). Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1301-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x>.

Работа поступила
в редакцию 11.03.2019 г.

Принята к публикации
15.03.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Рысцова Е. О., Кондрашкина К. М. Связь между хроническим воспалением и развитием мастоцитомы у шарпеев // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С. 232-239. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/30>.

Cite as (APA):

Rystsova, E., & Kondrashkina, K. (2019). Study of the Connection Between Autoinflammatory Disease and the Development of a Mast Cell Tumor on the Example of Shar-Pei. *Bulletin of Science and Practice*, 5(4), 232-239. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/30>. (in Russian).