

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Уральский государственный аграрный университет

О. А. БЫКОВА, О. В. КОСТЮНИНА,
О. А. ШЕВКУНОВ, О. Г. ЛОРЕТЦ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
КОРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Екатеринбург
Издательство Уральского ГАУ
2024

УДК 636.2.034
ББК 4.45:46.46.0
Б95

*Утверждено и рекомендовано к печати
Научно-техническим советом
ФГБОУ ВО Уральский ГАУ
(протокол № 06/23 от 16 июня 2023 года)*

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

А. Г. Кудрин, доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры зоотехнии и биологии
Вологодской государственной молочнохозяйственной академии
О. В. Горелик, доктор сельскохозяйственных наук, профессор
кафедры биотехнологии и пищевых продуктов
Уральского государственного аграрного университета

Быкова, Ольга Александровна

Б95 Совершенствование репродуктивной функции коров с использованием генетических технологий: научно-практические рекомендации / О. А. Быкова, О. В. Костюнина, О. А. Шевкунов, О. Г. Лоретц. – Екатеринбург: Издательство Уральского ГАУ, 2024. – 52 с.

ISBN 978-5-87203-565-7

В научно-практических рекомендациях рассматриваются вопросы рационального использования генетических технологий для оценки коров и формирования высокопродуктивного товарного стада животноводческого предприятия.

**УДК 636.2.034
ББК 4.45:46.46.0**

ISBN 978-5-87203-565-7

© О. А. Быкова, 2024
© О. В. Костюнина, 2024
© О. А. Шевкунов, 2024
© О. Г. Лоретц, 2024
© Уральский государственный
аграрный университет, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| 1. СПЕКТР ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА | 7 |
| 2. ПОИСК ГЕНОМНЫХ РЕГИОНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА | 13 |
| 2.1. Материал и методы исследований | 14 |
| 2.2. Проведение предварительных GWAS-исследований по поиску геномных регионов, ассоциированных с репродуктивной функцией животных | 15 |
| 2.3. Изучение показателей, характеризующих репродуктивную функцию коров, с учетом генотипов ДНК-маркеров | 26 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 37 |
| ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ | 39 |
| БИБЛИОГРАФИЯ | 41 |

ВВЕДЕНИЕ

Один из основных резервов повышения эффективности молочного скотоводства представляет собой целенаправленная селекция высокопродуктивных животных с высокой репродуктивной функцией, базирующаяся на современных достижениях генетики.

В последнее десятилетие в скотоводстве произошли серьезные трансформации селекционно-племенной работы в популяции крупного рогатого скота молочного направления продуктивности. Остро стоит необходимость разработки эффективной методики прогнозирования уровня молочной продуктивности и репродуктивных признаков коров [1–4].

Анализ биоразнообразия внутри породных групп и между породами проводят посредством сканирования генома, получены карты сцепления генов с высоким разрешением, что имеет большое значение при формировании фенотипических признаков в процессе селекционной работы с крупным рогатым скотом. Возможность геномного прогноза посредством ведения учета и оценки гаплотипов в качестве аддитивной и доминантной переменной обусловлена использованием многоаллельной расчетной модели [5].

Ранее потенциальную фертильность и вероятность проявления наследственных болезней возможно было оценить лишь по родословной животных и оценке их по качеству потомства. В последние годы произошли кардинальные изменения в качестве селекционно-племенной работы за счет принципиально новых подходов к оценке племенной ценности крупного рогатого скота на основе ДНК-маркеров. В настоящее время глобальным в отрасли племенного животноводства является эффективное внедрение технологий геномной селекции, использование которых позволяет установить генные сочетания, ассоциированные с проявлением признаков фертильности [6; 7]. Значительное место отводится анализу полиморфных вариантов отдельных генов, связанных с уровнем продуктивности и фертильности животных. Анализ частот аллелей, встречающихся в популяциях крупного рогатого скота, дает возможность изучения эффективности полиморфизмов у отдельных групп коров в условиях генотипической среды и позволяет наиболее эффективно работать в направлении совершенство-

вания селекционного процесса, на ранних этапах осуществлять прогноз показателей фертильности, контролируя при этом появление различных генетических аномалий [8–16].

Комплексная оценка результатов, полученных с помощью ДНК-технологий, в совокупности с показателями фертильности коров достаточно перспективна. Данная работа позволит провести формирование селекционных групп особей, имеющих в генотипе желательные аллели и осуществить подбор родительских генотипов на уровне регионального «нуклеуса» с целью получения перспективных животных собственной репродукции.

Целью исследований являлся поиск геномных регионов, ассоциированных с репродуктивной функцией черно-пестрого скота зоны Урала.

Реализация цели предусматривала решение следующих **задач**:

- сформировать экспериментальную группу животных;
- сформировать базу данных хозяйственно-полезных признаков, ассоциированных с репродуктивной функцией животных экспериментальной группы;
- провести полногеномное генотипирование и получить полногеномные генетические профили животных экспериментальной выборки;
- провести предварительные GWAS исследования по поиску геномных регионов, ассоциированных с репродуктивной функцией животных.

1. СПЕКТР ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Главными элементами интенсификации в скотоводстве являются полноценное кормление животных, качественное преобразование стад и пород путем проведения систематической селекционно-племенной работы.

Целенаправленная селекционная работа в молочном скотоводстве повлияла на усиление процессов интенсификации отрасли. В связи с продолжающимся сокращением численности коров встал вопрос о выборе пород для интенсивного разведения, обеспечивающих высокую эффективность производства продукции при сохранении способности к расширенному воспроизводству. В условиях интенсивного молочного скотоводства особое значение приобретает получение и племенное использование высокопродуктивных животных, характеризующих потенциальные возможности и качества породы: генетические, хозяйственно полезные, биологические, племенные.

Результаты исследований ученых свидетельствуют о том, что маркеры в тесной взаимосвязи с локусами воспроизводительных признаков передаются потомству, что дает возможность маркировать показатели, характеризующие фертильные качества животных. Используя сцепление маркеров с воспроизводительной способностью, селекционеры с большой точностью и достоверностью могут вести отбор коров, которые обладают необходимыми аллелями генов [17–24].

CVM (комплексный порок развития позвоночника) – комплекс аномалий позвоночника. Мутация CVM наследуется по Менделю как простой аутосомно-рецессивный признак. Например, если быка-носителя CVM-мутации (генотип cv/TV) спаривают с коровой (телкой), не являющейся носителем мутагенного гена (TV/TV), то в потомстве 50 % животных будут носителями CVM, а 50 % – не носителями. Характерными признаками телят-носителей CVM в гомозиготном состоянии являются общая недоразвитость, укороченная шея, слившиеся и деформированные позвонки, сколиоз. К действию этого гена относятся также деформация суста-

вов конечностей и пороки сердца. Две трети плодов-носителей погибают до 260-го дня стельности, одна треть телят появляются на свет мертворожденными. Небольшой процент особей рождаются живыми, однако и они вскоре погибают [17].

Причина CVM – миссенс-мутация G → T в позиции 599 в гене члена A3 семейства транспортеров растворенных веществ 35 (solute carrier family 35, member A3, SLC35A3), приводящая к аминокислотной замене Val → Phe в позиции 180. SLC35A3 (UDP-N-ацетилглюкозамин, UDP-GlcNAc, транспортер), известный также как DKFZp781P1297, отвечает за транспорт UDP-N ацетилглюкозамина в полости комплекса Гольджи. Мутация в гене SLC35A3 приводит к нарушению его функции. Данные, полученные при анализе 62062 осеменений с использованием быков – скрытых носителей мутации и их дочерей, показали, что большинство (до 77 %) плодов-носителей резорбируются или погибают до 260-х суток стельности, при этом аборт могут происходить на любых сроках. Остальные стельности заканчиваются мертворождением обычно на 1–2 недели раньше ожидаемой даты отела [17–24].

SHBG (sex hormone-binding globulin) – это основной белок, связывающий стероидные гормоны (тестостерон и эстрадиол). Синтез SHBG происходит в печени и регулируется соотношением андрогенов и эстрогенов в организме. Мутация в белке, продукте гена SHBG, связывающем и транспортирующем стероидные половые гормоны, ассоциирована с гаплотипом MN1, связанным с потерей плодовитости и эмбриональной смертностью.

Ген IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста) играет важную физиологическую роль в регуляции роста, развития, обмена веществ и лактации у крупного рогатого скота. Он регулирует дифференциацию в различных тканях и в специфических типах клеток. IGF-1 также стимулирует анаболическую и митогенную активности гормона роста в различных тканях. Синтезируется IGF-1 преимущественно в печени. Системный эффект различных полиморфных вариантов IGF-1 связан с разнообразием репродуктивных характеристик крупного рогатого скота, включая возраст первого отела, послеродовое возобновление оварийной цикличности, предимплантационное развитие эмбриона. Также исследованиями установлено, что некоторые нуклеотидные полиморфизмы в промоторной области и полиморфизмы, локализованные между 3–4 экзонами, оказывают влияние на ростовые качества скота [23–25].

SDE2 – это новая генетическая аномалия крупного рогатого скота голштинской породы. В гетерозиготном состоянии она приводит к носительству гаплотипа НН6, в гомозиготном вызывает замедление роста эмбриона и самопроизвольный аборт до 56-го дня стельности. Предполагается, что замена А на G в положении 29773628 п. н. на хромосоме 16-го гена SDE2 (g.29773628A > G; rs434666183) приводит к замене иницирующего кодона ATG на кодон ACG, что нарушает нормальную транскрипцию этого локуса. Ген SDE2 (ген гомолога обслуживания теломер) играет важную роль в клеточном делении. В гетерозиготном состоянии носительство мутации в гене SDE2 бессимптомное, но ведет к продукции дефектных гамет. В таком случае говорят о наличии у носителя гаплотипа НН6 [26; 27].

Гаплотип НСD, приводящий к гибели телят в первые недели или месяцы жизни от последствий, вызванных идиопатической диареей, картирован на 11-й хромосоме. Причина НСD – инсерция мобильного LTR-элемента (ERV2–1) размером 1299 bp после позиции 77.958.994 ВТА11 (UMD3.1), расположенная между 24-м и 25-м нуклеотидами экзона 5 в гене аполипопротеина В (АРОВ, apolipoprotein B). В независимом исследовании локализацию мутации подтвердили, однако полный размер инсерции эндогенного ретровирусного элемента (ВоERV) оценили равным примерно 7 kb. Инсерция обуславливает сдвиг рамки считывания начиная от аминокислоты АРОВ в позиции 135 (Gly135ValfsX10) и приводит к отсечению 97 % соответствующего белка длиной 4567 аминокислот. АРОВ занимает центральное место в системе аполипопротеинов и служит обязательным компонентом липопротеинов низкой плотности и хиломикроннов. Выявленный дефект аналогичен наследственной гипобеталипопротеинемии 1 (familial hypobetalipoproteinemia 1, FHBL1) у человека (ОМIM¹ 615558), которая характеризуется гипохолестеринемией и отсутствием абсорбции жирорастворимых витаминов, что приводит к деградации сетчатки [28–30].

Гаплотип ННО, ассоциированный с мертворождением, картирован в области 20–25 Mb на 21-й хромосоме. Была установлена связь с гаплотипом ННО делеции размером 3,3 kb в гене FANCI (Fanconi anemia complementation group I), которая включала экзоны 25–27-й из 37, интроны 25-й, 26-й и частично 24-й и 27-й. FANCI необходим для поддержания хромосомной стабильности. Специфически связываясь как с одноцепочечной, так и с двухцепочечной ДНК, этот белок принимает участие в активации на фазах S и G2 клеточного цикла. FANCI играет важную роль в репарации разрывов двухцепочечной ДНК посредством гомологической рекомбинации

и в репарации межцепочечных кросс-линков (interstrand crosslink, ICL). Мутация в гене FANCI у крупного рогатого скота обуславливает нарушения эмбрионального развития, проявляющиеся в снижении массы плода, нарушении роста, позвоночных уродствах в форме укорочения позвоночного столба и удлинении конечностей. Кроме того, отмечаются аномалии развития внутренних органов, в частности сердца, почек и гонад [31; 32].

Гаплотип НН1, связанный с эмбриональной смертностью на разных сроках стельности, картирован на 5-й хромосоме в области 58–66 Мб. Установлено, что причиной снижения фертильности, ассоциированной с НН1, служит нонсенс-мутация С → Т в гене фактора I, который активирует апоптотическую протеазу (apoptotic peptidase-activating factor 1, APAF1). Мутация приводит к замене Gln → Stop в позиции 579 аминокислотной последовательности и к усечению примерно одной трети кодируемого геном белка APAF1. Функциональный пептид APAF1 инициирует апоптоз и необходим для нормального эмбрионального развития [21; 22; 31; 33; 34].

Гаплотип НН2, который становится причиной гибели плодов до 100-х суток стельности, картирован в области 92–97 Мб на 1-й хромосоме. Позднее для НН2 было указано расположение между позициями 94.860.836 и 96.553.339, однако точная локализация мутации до настоящего времени не установлена [33; 35].

Гаплотип НН3, с которым связана эмбриональная смертность до 60-х суток стельности, картирован на 8-й хромосоме на участке 90–95 Мб. По уточненным данным, область локализации НН3–94–96 Мб, установлена его ассоциация с мутацией в гене структурной поддержки хромосом 2 (SMC2, structural maintenance of chromosomes 2), также известном как chromosome-associated polypeptide E (ассоциированный с хромосомами полипептид E). Причина НН3 – несинонимичная замена Т → С в позиции 95.410.507 24-го экзона в гене SMC2, приводящая к аминокислотной замене Phe → Ser в положении 1135 в НТФазном домене кодируемого белка. Являясь субъединицей конденсинов I и II – больших белковых комплексов, SMC2 участвует в репарации ДНК, конденсации хромосом и их сегрегации в процессе клеточного деления [31; 34–39].

Гаплотип НН4, приводящий к эмбриональной смертности (стадия неизвестна), локализован на 1-й хромосоме в области 1,9–3,3 Мб. Установлено, что гаплотипу НН4 соответствует миссенс-мутация А → С в положении 1.277.227 в гене фосфорибозилглицинамид-синтетазы (GART, glycinamide ribonucleotide formyltransferase), приводящая к аминокислотной замене

Asp → Thr в позиции 290. GART – трифункциональный пептид, который участвует в биосинтезе пуринов *de novo* и необходим для нормального эмбрионального развития [33; 40].

Гаплотип НН5, обуславливающий эмбриональные потери до двух месяцев стельности, картирован на 9-й хромосоме в области 92.350.052–93.910.957 (27). Установлено, что причина эмбриональной смертности, ассоциированной с НН5, – делеция размером 138 kb (точки разрыва и слияния в позициях 93.232.651 и 93.370.998 UMD_3.1 соответственно). На участках, прилегающих к разрывам с обеих сторон, найдены повторяющиеся элементы – член семейства Bov-B (upstream) и LIME3 из семейства L1 LINE (downstream). Исходя из этого был сделан вывод, что мутационное событие произошло вследствие гомологичной рекомбинации/делеции. Делеция затрагивает полную последовательность гена диметиладенозинтрансферазы 1, известного также как ген митохондриального транскрипционного фактора B1 (mitochondrial transcription factor B1, TFB1M). TFB1M необходим для инициации трансляции белков в митохондриях, поэтому его отсутствие у животных, гомозиготных по мутации, вызывает летальный эффект [31; 41; 42].

Методом картирования гомозиготности были подтверждены ассоциации гаплотипов ННВ (локализован в области 141–146 Мб на 1-й хромосоме), ННС (40–46 Мб на 3-й хромосоме) и ННД (55–73 Мб на 1-й хромосоме) с ранее открытыми наследственными дефектами – соответственно дефицитом лейкоцитарной адгезии у крупного рогатого скота (BLAD), комплексным пороком позвоночника (CVM) и дефицитом уридинмонофосфатсинтазы (DUMPS) [31–42].

Известно, что причина BLAD – замена А → G в позиции 383 гена β-интегрина (integrin beta 2, ITGB2), приводящая к аминокислотной замене Asp → Gly. ITGB – мембранный белок, компонент гетеродимерного поверхностного гликопротеина, состоящего из субъединиц α и β, который необходим для обеспечения агрегации тромбоцитов. Интегрины влияют на онтогенез, гемостаз, тромбоз, заживление ран, метастазирование опухолей, а также на иммунную защиту. Мутация в ITGB приводит к нарушению взаимодействия β-субъединицы с α-субъединицами, что делает лейкоциты неспособными проникать из кровяного русла к месту инфекции, нарушая тем самым иммунную защиту организма [43; 44].

DUMPS возникает вследствие нуклеотидной замены Т → С в позиции 1247 гена уридинмонофосфатсинтазы (uridine monophosphate synthase,

UMS), приводящей к аминокислотной замене Arg → Stop. У животных-носителей вместо белка нормальной длины синтезируется укороченный протеин с нарушенными биологическими функциями. UMS – фермент, ответственный за превращение оротовой кислоты в уридинмонофосфат, служащий составной частью пиримидиновых нуклеотидов. Гомозиготность по мутантному аллелю обуславливает внутриматочную гибель эмбрионов до 40-х суток стельности, оказывая тем самым отрицательное влияние на плодовитость [45–47].

В настоящее время в нашей стране не решен вопрос оценки генофонда различных пород крупного рогатого скота по генотипам генов, ассоциированных с воспроизводительной функцией, в то время как информация о них является у племенных животных существенным фактором, который должен быть учтен при разведении породы, особенно в стратегии выбора быков для стада. Селекционер должен иметь полную информацию о генотипе быка, который используется в стаде. Использование метода ПЦР–ПДРФ позволяет проводить широкомасштабные исследования генетического полиморфизма и отбор животных с желательными аллельными вариантами [48–52].

В связи с вышеизложенным ускорение темпов селекционного прогресса требует использования в животноводстве геномной селекции, что даст возможность провести анализ полногеномных ассоциаций (GWAS) с показателями продуктивного долголетия и фертильности коров, установить каузальные мутации, локализованные близко к генам либо внутри них, получить информацию по локусам количественных признаков в геноме крупного рогатого скота, установить геномные регионы, подверженные наибольшему селекционному давлению для показателей продуктивного долголетия и репродуктивной функции молочного скота.

2. ПОИСК ГЕНОМНЫХ РЕГИОНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Прогноз репродуктивной способности крупного рогатого скота является неотъемлемой частью эффективной селекционной работы в племенных предприятиях нашей страны. При реализации данного направления специалисты как применяют традиционные методы, так и разрабатывают новые. Все больший интерес в молочном скотоводстве получает использование ДНК-маркеров, связанных с показателями фертильности крупного рогатого скота.

В процессе промышленного производства молока применение высокоинтенсивных технологий не всегда позволяет специалистам выявить достоинства или недостатки молочных коров (либо потенциал животных оценивается уже непосредственно во время их эксплуатации).

Одним из главных преимуществ использования ДНК-маркеров является ранняя оценка генотипа животных. Используя сцепление маркеров с фенотипическими показателями, с большой точностью и достоверностью можно вести отбор коров с необходимыми аллелями генов.

Использование процедуры генотипирования по отдельным генам или пулу SNP, отвечающим за главные селекционные признаки (с высокой генетической изменчивостью), такие как фертильность, позволяет по 5–10 маркерам вести отбор животных и последующий подбор родительских пар в товарном производстве. Более детальная характеристика по полногеномным данным может быть более эффективно использована в племенном животноводстве для воспроизводства ценных генотипов коров.

Следует отметить, что выявленные к настоящему времени ДНК-маркеры не дают в основной своей массе масштабного улучшения процесса селекционной работы. При этом механизмы формирования показателей воспроизводительной способности на молекулярном уровне недостаточно изучены.

В связи с этим комплексное изучение и применение ДНК-технологий в совокупности с показателями фертильностью коров имеет явные перспективы. Возникает необходимость проведения более системного анализа молекулярных механизмов формирования параметров воспроизводительных качеств племенных стад животных. Это даст возможность сделать рациональный выбор генов-кандидатов для ассоциативных исследований и дальнейшего их использования в селекции.

2.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводились в ФГБОУ ВО Уральский ГАУ в 2022 г. Объектом исследования являлась выборка крупного рогатого скота голштинской породы одного из племенных хозяйств Свердловской области. От животных опытной группы осуществляли отбор крови ($n = 341$) в вакуумные пробирки, содержащие консервант КЗЭДТА, в объеме не менее 5 мл. ДНК выделяли с использованием наборов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией производителя с последующим хранением выделенной ДНК при -20°C . Выделение ДНК и последующее генотипирование выполняли на базе центра геномной селекции компании ООО «Мираторг».

Качество и концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen / Life Technologies, США) и спектрофотометра NanoDrop8000 (ThermoFisher Scientific, США). Полногеномное генотипирование проводили с использованием чипов Illumina Bovine SNP50v3 (Neogene/Illumina Inc., США). По результатам контроля качества, проведенного в программном пакете Plink 1.9 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>), по параметрам качества генотипирования (выше 90 %), частоты минорных аллелей (не более 0,5 %), неравновесного сцепления генов (с шагом 50 kb). Для проведения GWAS-исследований использовали пакет Gapit v.3. для R (Lipka, et al., 2012).

Поиск референтных последовательностей (rs, reference sequence) и уточнение их локализации проводили с использованием базы данных Ensembl (<http://www.ensembl.org>). Функциональные аннотации генов выполняли с использованием базы данных GeneCards (<http://www.genecards.org>).

Частоту встречаемости генотипов анализируемых генов рассчитывали путем соотношения количества коров из числа носителей генотипа к общему числу животных в исследуемой группе.

Частоты отдельных аллелей определяли по формулам Е. К. Меркурьевой (1977):

$$p_A = \frac{2n_{AA} + n_{AB}}{2N}, \quad p_B = \frac{2n_{BB} + n_{AB}}{2N},$$

где p_A – частота аллеля А;

p_B – частота аллеля В;

$2N$ – общее число аллелей.

Данные по показателям воспроизводства взяты из электронной базы «Селэкс» предприятия.

GWAS исследования проводили по признакам: КО – кратность осеменения, SP – сервис-период, масса первого плодотворного осеменения, возраст первого плодотворного осеменения, пол потомка.

Обработку полученных в эксперименте данных проводили в программах Microsoft Excel при расчете основных статистических и биометрических показателей. При этом пороги статистически достоверных различий определяли при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

2.2. ПРОВЕДЕНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ GWAS-ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОИСКУ ГЕНОМНЫХ РЕГИОНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИЕЙ ЖИВОТНЫХ

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) являются одним из направлений геномных исследований в животноводстве. Посредством GWAS можно идентифицировать SNP и геномные регионы, ассоциированные с различными фенотипическими признаками животных. Изучение генов, в пределах или вблизи которых идентифицирован сигнал, позволяет лучше понять генетическую архитектуру количественных признаков, рассмотреть метаболические процессы, в которых принимают участие идентифицированные гены.

Нами была использована Модель BLINK (пакет Gapit for R)¹.

¹ Lipka A. E., Tian F., Wang Q., Peiffer J., Li M., et al. GAPIT: genome association and prediction integrated tool // Bioinformatics. 2012. Vol. 28. Pp. 2397–2399. DOI: 10.1093/bioinformatics/bts444.

Проведенный анализ ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с показателем кратность осеменения коров экспериментальной группы позволил выявить 8 SNP ассоциированных с этим признаком, ни один из них не был локализован в пределах гена (таблица 1).

Для показателя масса первого плодотворного осеменения нами при проведении GWAS выявлено 6 высокодостоверных SNP, из которых 5 были локализованы в пределах генов (таблица 2).

Также мы выполнили поиск SNP, ассоциированных с возрастом первого плодотворного осеменения (таблица 3).

Несмотря на то что обнаруженные SNP не были локализованы в пределах каких-либо генов, они были сосредоточены на пятой хромосоме и находились достаточно близко друг от друга.

Для признака пол потомка мы выявили 4 SNP, находящихся в межгенных регионах (таблица 4).

Все обнаруженные SNP располагались на разных хромосомах и были локализованы вне пределов генов, за исключением rs41656312, которая находится в интронной части гена ENSBTAG0000053409.

Мы выполнили поиск SNP, ассоциированных с продолжительностью сервис-периода (таблица 5).

Таблица 1. Наиболее значимые SNP, ассоциированные с кратностью осеменения у коров экспериментальной группы, идентифицированные с использованием GWAS

| SNP | rs | Хромосома | Позиция | Достоверность | Вариант | Ген | Аллель |
|----------------------------|-------------|-----------|----------|---------------|-----------|-----------------|--------|
| ARS-BFGL-NGS-4585 | rs109888380 | 3 | 1,08E+08 | 9.56e-05 | Межгенный | | G/A |
| Нармар41431- BTA-111895 | rs41611305 | 5 | 91471989 | 4.35e-05 | Межгенный | | C/T |
| Нармар42329- BTA-80748 | rs41658749 | 7 | 16048028 | 9.53e-05 | Интронный | ICAM1/ ICAM4 | A/G |
| ARS-BFGL-NGS-71623 | rs109068322 | 14 | 9673842 | 7.65e-05 | Интронный | DNAAF11 | T/C |
| UA-IFASA-9208 | rs41630566 | 14 | 48726666 | 3.89e-05 | Межгенный | | T/A |
| ARS-BFGL- NGS-85003 | rs109913504 | 19 | 46478368 | 3.04e-05 | Интронный | CRHR1 | C/A |
| BTA-115852-no-rs | rs41596073 | 20 | 15958456 | 1.07e-05 | Межгенный | | T/C |
| ARS-BFGL-NGS-71148 | rs42666527 | 22 | 10039544 | 6.42e-05 | Межгенный | | G/A |

Таблица 2. Наиболее значимые SNP, ассоциированные с массой первого плодотворного осеменения у коров экспериментальной группы, идентифицированные с использованием GWAS

| SNP | rs | ВТА | Позиция | Достоверность | Вариант | Ген | Аллель |
|------------------------|-------------|-----|----------|---------------|--------------------|-------------------|--------|
| Нармаp59668-rs29015093 | rs29015093 | 1 | 96382717 | 9.52e-05 | Межгенный | | С/Т |
| Нармаp53059-rs17871435 | rs17871435 | 10 | 45323831 | 9.92e-05 | Интронный | PIF1 | С/Т |
| ARS-BFGL-NGS-35798 | rs110386412 | 10 | 79877539 | 1.44e-05 | Интронный | RAD51B | A/G |
| ARS-BFGL-BAC-6530 | rs110998493 | 10 | 93781226 | 2.93e-05 | Интронный | STON2 | T/C |
| BTB-00771463 | rs41930731 | 20 | 8366001 | 4.44e-05 | Downstream-вариант | TMEM174 | T/C |
| ARS-BFGL-NGS-110207 | rs42931535 | 26 | 41318595 | 6.70e-05 | Upstream-вариант | ENSBTAG0000052381 | С/Т |

Таблица 3. Наиболее значимые SNP, ассоциированные с возрастом первого плодотворного осеменения у коров экспериментальной группы, идентифицированные с использованием GWAS

| SNP | rs | ВТА | Позиция | P.VALUE | Вариант | Аллель |
|-----------------------|------------|-----|----------|----------|-----------|--------|
| Нармаp38822-BTA-25276 | rs41574677 | 5 | 76845196 | 1.88e-05 | Межгенный | T/G |
| BTB-01445567 | rs42560399 | 5 | 76919992 | 1.88e-05 | Межгенный | С/Т |
| BTB-01930671 | rs43040321 | 5 | 76956329 | 1.88e-05 | Межгенный | A/G/T |
| BTB-01445745 | rs42562777 | 5 | 77030659 | 1.88e-05 | Межгенный | T/C |
| BTB-01445778 | rs42562810 | 5 | 77056825 | 1.88e-05 | Межгенный | A/C |

Таблица 4. Наиболее значимые SNP, ассоциированные с полом потомка у коров экспериментальной группы, идентифицированные с использованием GWAS

| SNP | rs | ВТА | Позиция | Достоверность | Вариант | Ген | Аллель |
|-----------------------|-------------|-----|----------|---------------|-----------|-------------------|--------|
| BTA-109542-no-rs | rs41620165 | 7 | 68461305 | 9.09e-05 | Межгенный | | С/Т |
| Нармаp40252-BTA-75263 | rs41656312 | 10 | 76220343 | 9.39e-05 | Интронный | ENSBTAG0000053409 | A/C |
| ARS-BFGL-NGS-112584 | rs110549926 | 24 | 60745394 | 6.95e-05 | Межгенный | | G/A |
| ARS-BFGL-NGS-5502 | rs109304691 | 27 | 29037564 | 6.02e-05 | Межгенный | | T/C |

Таблица 5. Наиболее значимые SNP, ассоциированные с сервис-периодом у коров экспериментальной группы, идентифицированные с использованием GWAS

| SNP | rs | ВТА | Позиция | Достоверность | Вариант | Ген | Ал-лель |
|--|-------------|-----|----------|---------------|-----------|--------|---------|
| ARS-BFGL-NGS-103637 | rs110961797 | 1 | 58760778 | 5.44e-06 | Интронный | SIDT1 | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-91410 | rs109708242 | 1 | 62420424 | 6.22e-05 | Межгенный | | |
| Нармаp27729- BTA-108726 | rs43708918 | 1 | 89431170 | 3.11e-06 | Межгенный | | A/G |
| ARS-BFGL-NGS-40314 | rs109082165 | 1 | 1,35E+08 | 1.42e-05 | Межгенный | | C/T |
| BTA-26708-no-rs | rs41626689 | 2 | 1,18E+08 | 1.35e-05 | Интронный | PID1 | G/A |
| ARS-BFGL-NGS-1014 | rs109885358 | 3 | 9686101 | 3.73e-05 | Межгенный | | A/G |
| BTB-00137646 | rs43347847 | 3 | 80236042 | 5.47e-05 | Межгенный | | A/T |
| Нармаp36506- SCAFFOLD66564_4543 | rs29018711 | 3 | 1,13E+08 | 1.35e-05 | Интронный | INPP5D | C/T |
| Нармаp46159- BTA-70956 | rs41652394 | 4 | 62960701 | 1.00e-05 | Межгенный | | T/A |
| BTA-70929-no-rs | rs41602713 | 4 | 63091475 | 7.59e-05 | Интронный | BMPER | A/C |
| ARS-BFGL-NGS-4920 | rs109588083 | 4 | 63654530 | 1.14e-06 | Интронный | BBS9 | T/C |
| Нармаp51293- BTA-71066 | rs41652940 | 4 | 67701182 | 1.57e-05 | Межгенный | | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-57915 | rs110964342 | 5 | 7870014 | 1.66e-06 | Межгенный | | G/A |
| BTB-00572731 | rs41738877 | 5 | 35023805 | 3.64e-05 | Межгенный | | G/A |
| ARS-BFGL-NGS-115708 | rs109855066 | 5 | 63501248 | 4.13e-06 | Интронный | ANKS1B | A/G |
| BTA-90790-no-rs | rs41593703 | 6 | 15329526 | 8.93e-05 | Межгенный | | T/C |
| ARS-BFGL-NGS-41348 | rs109161907 | 6 | 17770346 | 5.33e-05 | Межгенный | | C/T |
| BTA-86675-no-rs | rs41610313 | 9 | 3971122 | 3.72e-06 | Межгенный | | T/C |
| Нармаp54740- rs29013264 | rs29013264 | 10 | 12609643 | 4.09e-05 | Межгенный | | T/C |
| ARS-BFGL-BAC-13509 | rs43627130 | 10 | 45034945 | 7.94e-05 | Межгенный | | C/A |
| ARS-BFGL-NGS-14719 | rs109614368 | 12 | 7685957 | 1.41e-06 | Межгенный | | A/G |
| Нармаp48681- BTA-19661 | rs41626426 | 12 | 33721124 | 6.39e-05 | Интронный | ATP8A2 | T/C |
| ARS-BFGL-NGS-3126 | rs41693645 | 13 | 45112117 | 2.49e-05 | Межгенный | | G/A |
| BTA-68839-no-rs | rs43356017 | 13 | 80442302 | 1.35e-05 | Межгенный | | A/C |
| Нармаp27495- BTC-009081 | rs110831390 | 14 | 10740697 | 7.24e-05 | Межгенный | | T/C |
| Нармаp36024- SCAFFOLD 270113_28063 | rs29022424 | 14 | 36659687 | 1.35e-05 | Межгенный | | G/A |

| SNP | rs | ВТА | Позиция | ДОСТОВЕРНОСТЬ | ВАРИАНТ | ГЕН | АЛЛЕЛЬ |
|------------------------|-------------|-----|----------|---------------|-------------------------------------|--------------------|--------|
| Нармаp48730-BTA-36688 | rs41603211 | 15 | 34134098 | 1.21e-06 | Downstream-вариант | BSX | T/C |
| ARS-BFGL-NGS-3559 | rs110978070 | 16 | 72983578 | 7.60e-06 | Межгенный | | A/G |
| ARS-BFGL-NGS-80709 | rs110756244 | 16 | 76275809 | 6.72e-05 | Межгенный | | C/T |
| ARS-USMARC-540 | rs109628169 | 17 | 2061283 | 1.71e-05 | Интронный | NPY2R | G/A |
| BTA-41066-no-rs | rs41638797 | 17 | 53098878 | 6.40e-05 | Интронный | DHX37 | A/G |
| ARS-BFGL-NGS-36014 | rs110017408 | 17 | 62700273 | 5.11e-06 | Межгенный | | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-22098 | rs109978917 | 17 | 66457728 | 3.12e-06 | Межгенный | | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-103634 | rs111022281 | 18 | 14184741 | 3.36e-07 | Межгенный | | G/A |
| ARS-BFGL-NGS-106797 | rs110193021 | 19 | 31308183 | 2.66e-05 | Интронный | MAP2K4 | C/T |
| Нармаp32044-BTA-133329 | rs109903733 | 19 | 56401302 | 3.98e-05 | Missense-вариант / upstream-вариант | WBP2/UNC13D | G/A |
| BTB-00774398 | rs41934509 | 20 | 14345591 | 7.59e-05 | Межгенный | | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-112253 | rs108974576 | 22 | 7152566 | 9.79e-06 | Межгенный | | T/A |
| BTB-00868513 | rs42034393 | 23 | 46909323 | 8.57e-05 | Upstream-вариант | ENSBTAG00000054858 | T/C |
| BTB-00938770 | rs42099589 | 26 | 32821171 | 7.86e-06 | Межгенный | | G/A |
| ARS-BFGL-NGS-36401 | rs109272391 | 26 | 44344370 | 4.32e-05 | Межгенный | | C/T |
| ARS-BFGL-NGS-27081 | rs110034851 | 26 | 46362711 | 3.19e-07 | Интронный | C26H10orf90 | T/A |
| ARS-BFGL-NGS-31939 | rs109398154 | 29 | 14153957 | 2.22e-06 | Межгенный | | G/A |
| BTA-64972-no-rs | rs41569695 | 29 | 17402388 | 3.63e-07 | Интронный | TENM4 | T/C |
| BTA-16480-no-rs | rs41619246 | 29 | 18617183 | 3.00e-08 | Upstream-вариант | PAK1 | G/A |
| CAPN1_2N | | 29 | 44085642 | 2.17e-05 | | CAPN1 | |

Для показателя «сервис-период» было выявлено наибольшее количество статистически значимых SNP – 46.

На следующем этапе исследований мы провели аннотацию генов, находящихся в области геномных регионов, ассоциированных с репродуктивными признаками коров (таблица 6). В общей сложности 26 генов, в пределах или вблизи которых улавливались сигналы.

Таблица 6. Аннотация генов, в пределах или вблизи которых были выявлены ассоциированные с показателями продуктивности SNP

| Ген | Функции |
|---------|--|
| ICAM1 | Молекула межклеточной адгезии 1: белки ICAM являются лигандами для белка адгезии лейкоцитов LFA-1 (интегрин альфа-L/бета-2). Во время трансэндотелиальной миграции лейкоцитов участие ICAM1 способствует сборке эндотелиальных апикальных чашечек посредством активации ARHGGEF26/SGEF и RHOG |
| ICAM4 | Молекула межклеточной адгезии: белки ICAM являются лигандами для белка адгезии лейкоцитов LFA-1 (интегрин альфа-L/бета-2). ICAM4 также является лигандом для интегринов альфа-4/бета-1 и альфа-V |
| DNAAF11 | Фактор сборки аксоном динеина 11: участвует в сборке плеча динеина, важен для экспрессии и транспорта белков внешнего плеча динеина (ODA) из цитоплазмы в реснички. Действует как важнейший компонент в формировании и подвижности жгутиков сперматозоидов |
| CRHR1 | Рецептор кортикотропин-рилизинг-фактора 1: связанный с G-белком рецептор для CRH (кортикотропин-высвобождающий фактор) и UCN (урококтин). Обладает высоким сродством к CRH и UCN. Связывание лиганда вызывает изменение конформации, которое запускает передачу сигналов через белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды (G-белки), и последующие эффекторы, такие как аденилатциклаза. Способствует активации аденилатциклазы, что приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ. Ингибирует активность кальциевого канала CASNA1H. Необходим для нормального эмбрионального развития надпочечников и для нормальной гормональной реакции на стресс. Играет роль в реакции на ангиогенные стимулы |
| PIF1 | АТФ-зависимая ДНК-хеликаза PIF1 – это ДНК-зависимая АТФаза и 5'-3' ДНК-хеликаза, необходимые для поддержания стабильности как митохондриального, так и ядерного генома. Эффективно раскручивает G-квадруплексные (G4) структуры ДНК и разветвленные гибриды РНК-ДНК. Разрушает структуры G4, предотвращая приостановку репликации и двухцепочечные разрывы (DSB) в мотивах G4. Участвует в поддержании теломерной ДНК. Ингибирует удлинение теломер, образование теломер de novo и добавление теломер к DSB посредством каталитического ингибирования теломеразы. Снижает процессивность теломеразы, вытесняя активную теломеразу с концов ДНК. Высвобождает теломеразу, раскручивая короткий гибрид теломеразной РНК / теломерной ДНК, который является промежуточным звеном в теломеразной реакции. Обладает внутренней активностью отжига цепей |
| RAD51B | Гомолог 2 белка репарации ДНК RAD51: участвует в пути гомологичной рекомбинационной репарации (HRR) двухцепочечных разрывов ДНК, возникающих во время репликации ДНК или индуцированных агентами, повреждающими ДНК. Может способствовать сборке пресинаптических нуклеопротеиновых филаментов RAD51. Связывает одноцепочечную ДНК и двухцепочечную ДНК и обладает ДНК-зависимой АТФазной активностью. Часть белкового комплекса паралога RAD51 BCDX2, который действует в BRCA1-BRCA2-зависимом пути HR. При повреждении ДНК BCDX2 действует ниже рекрутирования BRCA2 и выше рекрутирования RAD51. BCDX2 связывается преимущественно с пересечением четырех дуплексных ветвей соединения Холлидея и с соединением репликационных вилков. Первоначально сообщалось, что комплекс BCDX2 связывает одноцепочечную ДНК, одноцепочечные пробы в дуплексной ДНК и, в частности, разрывы в дуплексной ДНК |
| STON2 | Стонин-2: адаптерный белок, участвующий в эндоцитарном механизме. Участвует в рециркуляции синаптических пузырьков. Может способствовать вскрытию открытых клатрином везикул |
| TMEM174 | Трансмембранный белок 174 |

| Ген | Функции |
|--------|---|
| SID1 | Трансмембранный член семейства SID1: in vitro связывает длинные двухцепочечные РНК (дцРНК) (500 и 700 пар оснований), но не связывает дцРНК короче 300 п. н. Не участвует в РНК-аутофагии – процессе, при котором РНК напрямую импортируется в лизосомы АТФ-зависимым образом и разрушается |
| PID1 | РТВ-содержащий белок, кубилин и белок, взаимодействующий с LRP1: увеличивает пролиферацию преадипоцитов, не влияя на дифференцировку адипоцитов |
| BMPER | BMP-связывающий эндотелиальный регуляторный белок: ингибитор функции костного морфогенетического белка (BMP), может регулировать чувствительность BMP остеобластов и хондроцитов |
| BBS9 | Белок PTHB1: комплекс BBSome, как полагают, функционирует как комплекс оболочки, необходимый для сортировки специфических мембранных белков к первичным ресничкам. Комплекс BBSome необходим для цилиогенеза, но он необязателен для функции центриольного сателлита. Эта цилиогенная функция частично опосредована обменным фактором Rab8 GDP/GTP, который локализуется в базальном теле и контактирует с BBSome. Rab8(GTP) проникает в первичную ресничку и способствует удлинению цилиарной мембраны. Сначала BBSome связывается с цилиарной мембраной и с RAB3IP/Rabin8 – фактором гуанозилового обмена (GEF) для Rab8, а затем Rab8-GTP локализуется в ресничке и способствует пристыковке и слиянию везикул-носителей с основанием цилиарной мембраны. Необходим для правильной сборки комплекса BBSome и его цилиарной локализации |
| ANKS1B | Белок 1B, содержащий анкириновый повтор и стерильный домен альфа-мотива: изоформа 2 может участвовать в регуляции взаимодействий нуклеоплазматических коилиновых белков в нейрональных и трансформированных клетках. Изоформа 3 может регулировать глобальный синтез белка, изменяя число ядерных ядершек. Изоформа 4 может играть роль модулятора процессинга APP. Сверхэкспрессия может подавлять обработку APP |
| ATP8A2 | Фосфолипид-транспортирующая АТФаза 1B: каталитический компонент флиппазного комплекса Р4-АТФазы, который катализирует гидролиз АТФ, связанный с транспортом аминокислотных фосфолипидов от наружного листка различных мембран к внутреннему, и обеспечивает поддержание асимметричного распределения фосфолипидов. Способен транслоцировать фосфатидилсерин, но не фосфатидилхолин. Транслокация фосфолипидов, по-видимому, также вовлечена в образование везикул и в поглощение липидных сигнальных молекул. Восстановленный в липосомы комплекс флиппазы ATP8A2: TMEM30A преимущественно транспортирует фосфатидилсерин (PS) и в меньшей степени фосфатидилэтаноламин (PE). Транслокация фосфолипидов не связана с контртранспортом неорганического иона или другого заряженного субстрата с цитоплазматической стороны к экзоплазме в связи с фосфорилированием из АТФ. ATP8A2: TMEM30A может участвовать в регуляции роста нейритов. Предполагается, что он участвует в формировании и поддержании асимметрии фосфолипидов в мембранах дисков фоторецепторов и мембранах аксонов нейронов. Может участвовать в транспортировке везикул в нервных клетках. Необходим для нормальной зрительной и слуховой функции; участвует в выживании фоторецепторов и клеток спирального ганглия внутреннего уха |
| BSX | Гомолог специфичного для мозга гомеобоксного белка – ДНК-связывающий белок, который действует как активатор транскрипции. Необходим для нормального постнатального роста и кормления грудью. Является важным фактором для функции нейронального нейропептида Y и пептида, связанного с агути, и двигательного поведения в контроле энергетического баланса |

| Ген | Функции |
|-------------|---|
| NPY2R | Рецептор нейропептида Y типа 2: рецептор нейропептида Y и пептида YY. Ранговый порядок сродства этого рецептора к полипептидам поджелудочной железы следующий: PYY > NPY > PYY (3–36) > NPY (2–36) > [Ile-31, Gln-34] PP > [Leu-31, Pro-34] NPY > PP, [Pro-34] PYY и NPY в виде свободной кислоты |
| DHX37 | Вероятная АТФ-зависимая РНК-хеликаза DHX37: АТФ-связывающая РНК-хеликаза, которая играет роль в созревании малой рибосомной субъединицы в биогенезе рибосомы. Требуется для высвобождения snoRNP U3 из прерибосомных частиц. Играет роль в раннем развитии яичек. Вероятно, также играет роль в развитии мозга |
| MAP2K4 | Киназа 4 митоген-активируемой протеинкиназы двойной специфичности: протеинкиназа с двойной специфичностью, которая действует как важный компонент пути передачи сигнала киназы MAP. Существенный компонент сигнального пути активируемой стрессом протеинкиназы c-Jun N-концевой киназы (SAP/JNK). Вместе с MAP2K7/MKK7 это единственная известная киназа, которая напрямую активирует активируемую стрессом протеинкиназу c-Jun N-концевые киназы MAPK8/JNK1, MAPK9/JNK2 и MAPK10/JNK3. MAP2K4/MKK4 и MAP2K7/MKK7 активируют JNK путем фосфорилирования, но они различаются по своему предпочтению сайта фосфорилирования в мотиве Thr-Pro-Tyr. MAP2K4 отдает предпочтение фосфорилированию остатка Tyr, а MAP2K7/MKK7 – остатку Thr. Фосфорилирование остатка Thr с помощью MAP2K7/MKK7, по-видимому, является предпосылкой для активации JNK, по крайней мере, в ответ на провоспалительные цитокины, в то время как другие стимулы активируют как MAP2K4/MKK4, так и MAP2K7/MKK7, которые синергетически фосфорилируют JNK. MAP2K4 необходим для поддержания гомеостаза периферических лимфоидных клеток. Сигнальный путь MKK/JNK также участвует в сигнальном пути митохондриальной гибели, включая высвобождение цитохрома c, что приводит к апоптозу. В то время как MAP2K7/MKK7 активирует исключительно JNK, MAP2K4/MKK4 дополнительно активирует p38 MAPK MAPK11, MAPK12, MAPK13 и MAPK14 |
| WBP2 | Белок 2, связывающий домен WW: действует как коактиватор транскрипции рецепторов эстрогена и прогестерона (ESR1 и PGR) при активации гормона. В присутствии эстрогена связывается с ESR1-чувствительными промоторами. Требуется для функции коактивации YAP1 при активности PGR. Синергичен с WBP2 в усилении активности PGR. Модулирует экспрессию постсинаптических каркасных белков посредством регуляции ESR1, ESR2 и PGR |
| UNC13D | Гомолог D белка unc-13: играет роль в экзоцитозе цитотоксических гранул в лимфоцитах. Необходим как для созревания гранул, так и для стыковки и праймирования гранул в иммунологическом синапсе. Регулирует сборку рециклирующих и поздних эндосомальных структур, приводя к образованию эндосомального экзоцитарного компартамента, который сливается с перфоринсодержащими гранулами в иммунологических синапсах и дает им право на экзоцитоз. Регулирует Ca ²⁺ -зависимый экзоцитоз секреторных лизосом в тучных клетках |
| C26H10orf90 | Хромосома 26 гомолог C10orf90 |
| TENM4 | Тенеурин-4: участвует в развитии нервной системы, регулируя установление правильной связи в нервной системе. Играет роль в установлении передне-задней оси вовремя гаструляции. Регулирует дифференцировку и формирование клеточных процессов олигодендроцитов и миелинизацию аксонов малого диаметра в центральной нервной системе (ЦНС). Способствует активации киназы фокальной адгезии. Может функционировать как преобразователь сотового сигнала |

| Ген | Функции |
|-------|--|
| PAK1 | <p>Серин/треонин-протеинкиназа PAK 1: протеинкиназа, участвующая во внутриклеточных сигнальных путях ниже интегринов и киназ рецепторного типа, играет важную роль в динамике цитоскелета, клеточной адгезии, миграции, пролиферации, апоптозе, митозе и в процессах транспорта, опосредованных везикулами. Может напрямую фосфорилировать BAD и защищает клетки от апоптоза. Активируется взаимодействием с CDC42 и RAC1. Функционирует как эффектор GTPase, который связывает Rho-родственные GTPases CDC42 и RAC1 с киназным путем JNK MAP. Фосфорилирует и активирует MAP2K1 и, таким образом, опосредует активацию нижестоящих MAP-киназ. Участвует в реорганизации актинового цитоскелета, актиновых стрессовых волокон и комплексов фокальной адгезии. Фосфорилирует тубулиновый шаперон TBCB и, таким образом, играет роль в регуляции биогенеза микротрубочек и организации тубулинового цитоскелета. Играет роль в регуляции секреции инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы. Часть тройного комплекса, содержащего PAK1, DVL1 и MUSK, что важно для MUSK-зависимой регуляции кластеризации AXP при формировании нервно-мышечного синапса (НМС). Активность ингибируется в клетках, подвергающихся апоптозу, возможно, из-за связывания CDC2L1 и CDC2L2. Фосфорилирует MYL9/MLC2. Фосфорилирует RAF1 по «Ser-338» и Ser-339, что приводит к активации RAF1, стимуляции транслокации RAF1 в митохондрии, фосфорилированию BAD с помощью RAF1 и связыванию RAF1 с BCL2. Фосфорилирует SNAI1 по Ser-246, способствуя его транскрипционной репрессорной активности за счет увеличения его накопления в ядре. В подоцитах способствует ядерной локализации NR3C2. Необходим для индуцированного атипичным хемокиновым рецептором ACKR2 фосфорилирования LIMK1 и кофилина (CFL1), а также для повышающей регуляции ACKR2 от эндосомального компартамента до клеточной мембраны. повышение его эффективности в поглощении и деградации хемокинов. В синапсах, по-видимому, опосредует регуляцию образования кластеров F-актина, осуществляемую SHANK3, возможно, посредством фосфорилирования и инактивации CFL1. Играет роль в RUFY3-опосредованном облегчении миграции и инвазии клеток рака желудка. В ответ на повреждение ДНК фосфорилирует MORC2, что активирует его АТФазную активность и способствует ремоделированию хроматина. В нейронах играет решающую роль в регуляции синаптической стабильности рецептора ГАМК (А) и, следовательно, ГАМКергической ингибирующей синаптической передачи благодаря своей роли в стабилизации F-актина. В нейронах гиппокампа необходим для образования дендритных шипиков и возбуждающих синапсов; эта функция зависит от активности киназы и может осуществляться за счет регуляции сократительной способности актомиозина посредством фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина II (MLC). Наряду с GIT1 положительно регулирует нуклеацию микротрубочек во время интерфазы</p> |
| CAPN1 | <p>Каталитическая субъединица кальпаина-1: регулируемая кальцием нелизо-сомальная тиол-протеаза, которая катализирует ограниченный протеолиз суб-стратов, участвующих в ремоделировании цитоскелета и передаче сигнала. Протео-литически расщепляет CTBP1. Расщепляет и активирует каспазу-7 (CASP7)</p> |

Как показано в таблице 6, выявленные гены участвуют в широком спектре биологических процессов и потенциально могут оказывать влияние на репродуктивные признаки животных. Вместе с тем для подтверждения полученных нами результатов требуется увеличить размер экспериментальной группы.

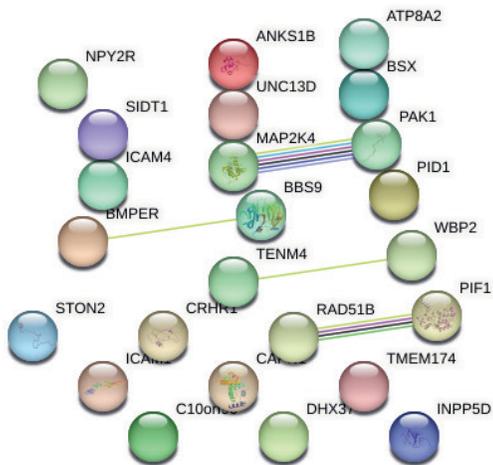


Рис. 1. Белок-белковые взаимодействия с учетом генов, в пределах которых были идентифицированы SNP (STRING db)

Базовой единицей взаимодействия в STRING является функциональная ассоциация, т. е. связь между двумя белками, совместно участвующими в определенной биологической функции. Чтобы два белка были связаны таким образом, им не нужно физически взаимодействовать. Наоборот, достаточно, если по крайней мере часть их функциональных ролей в клетке перекрывается, и эта перекрывающаяся функция должна быть достаточно специфичной, чтобы в широком смысле квалифицироваться как путь или функциональная карта. Согласно этому определению, даже белки, которые противодействуют друг другу, могут быть функционально связаны, например, ингибитор и активатор одного и того же пути. На рисунке X показано, что цепочки образовывали MAP2K4-PAK1, BMPER-BBS9, TENM4-WBP2 и RAD51B-PIF1, что характеризует мутации в пределах генов, кодирующих данные белки как перспективные для использования в селекционно-племенной работе с целью коррекции показателей репродуктивных качеств коров.

Из обнаруженных нами SNP перспективными для дальнейшего исследования являются мутации в генах BMPER и BBS9, поскольку есть сведения о влиянии мутаций в данных генах на репродуктивные признаки свиней. Так, у свиней крупной белой породы у носителей мутантного аллеля наблюдается возникновение летального фенотипа – мумифицированных

плодов [57]. Показано, что гены сигнального пути трансформирующего бета-фактора роста, в том числе и BMPER, связаны с предимплантационным эмбриональным развитием крупного рогатого скота [58]. Еще один интересный момент выявился при ассоциативном анализе показателя «возраст первого плодотворного осеменения»: было обнаружено 5 SNP, все из них были локализованы на хромосоме 5 в регионе 76845196-77056825. Ближайшим к данному региону геном является SYT10.

Ген MAP2K4 позиционируется в качестве гена-кандидата для фертильности мясного скота [59]. Ген TENM4 был выявлен при анализе RoH для числа ооцитов и эмбрионов у коров породы Гир [75]. WBP2 рассматривается в качестве гена-кандидата для показателей фертильности быков [76], ген RAD51B связывают с репродуктивными качествами и фертильностью крупного рогатого скота и отмечают различия в экспрессии [77]. Ген PIFI входит в одно из двадцати окон SNP, которые объясняют более 1% генетической дисперсии кистозных яичников (CYST), метрита (METR) и задержки плаценты (RETP) у молочных коров канадской голштинской породы.

Таким образом, выполненный на экспериментальной группе коров GWAS-анализ позволил идентифицировать 8 SNP, ассоциированных с кратностью осеменения, причем три из них были локализованы вблизи генов. Для показателя «масса первого плодотворного осеменения» выявлено 6 высокодостоверных SNP, пять из них были локализованы в пределах генов. В связи с возрастом первого плодотворного осеменения находились пять SNP, которые располагаются рядом друг с другом на 5 хромосоме, что позволяет предположить наличие QTL в данном геномном регионе. 4 SNP ассоциированы с полом потомка, один из которых локализован в пределах неохарактеризованного гена. Для признака «сервис-период» было идентифицировано 46 SNP, причем ген CAPN также был ассоциирован с данным показателем. Выполнена функциональная аннотация генов, мутации в которых были ассоциированы с различными признаками, характеризующими фертильность коров, показано их участие в различных метаболических процессах. Анализ белок-белковых взаимодействий показал наличие 4 цепочек. Гены, кодирующие эти белки, представляют интерес в качестве генов-кандидатов для репродуктивных качеств крупного рогатого скота изучаемой выборки.

2.3. ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КОРОВ, С УЧЕТОМ ГЕНОТИПОВ ДНК-МАРКЕРОВ

Воспроизводство – это многоярусный процесс, который включает в себя своевременное оплодотворение коров и телок, получение приплода и повышение его сохранности. От воспроизводства стада во многом зависят молочная продуктивность коров, эффективность селекционно-племенной работы, продолжительность и интенсивность использования генетически ценных высокопродуктивных животных, качество продукции и рентабельность производства [51; 55–64].

Существенным фактором для реализации генетических предпосылок высокой молочной продуктивности коров является оптимизация функции воспроизводства. Молочная продуктивность и воспроизводительная функция у коров взаимосвязаны и определяют рентабельность ведения отрасли молочного скотоводства [65–75].

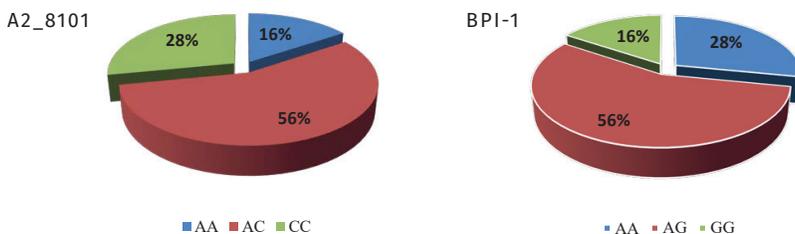


Рис. 2. Распределение гомозиготных и гетерозиготных аллелей в генах A2_8101 и BPI-1

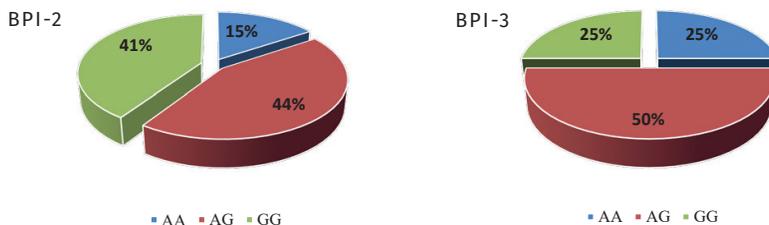


Рис. 3. Распределение гомозиготных и гетерозиготных аллелей в генах BPI-2 и BPI-3

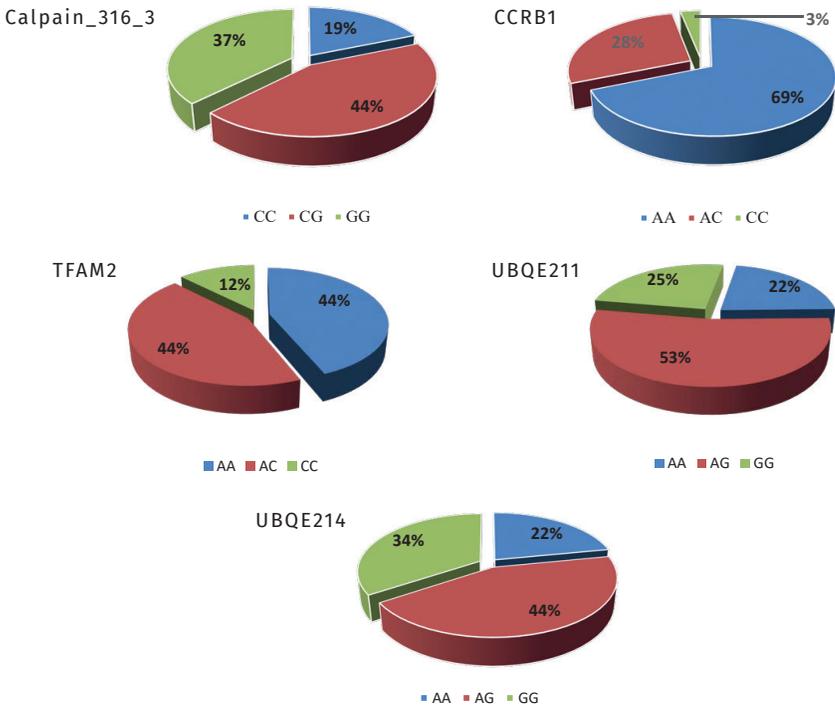


Рис. 4 Распределение гомозиготных и гетерозиготных аллелей в исследуемых генах

Анализ распределения гомозиготных и гетерозиготных аллелей показал, что во всех исследуемых генах присутствуют как те, так и другие генотипы, только по гену *CCRB1* наличие аллеля *CC* составляет лишь 3% и не подлежит статистической обработке. В целом практически по всем изучаемым генотипам отмечено преобладание гетерозиготного генотипа – его доля колеблется от 44 до 56%. Согласно проведенным исследованиям, в 7 из 9 изучаемых генотипов преобладали гетерозиготные аллели.

Среди исследуемых генотипов, имеющих аллели *A* и *C*, у генов-маркеров *CCRB1* и *TFAM2* установлено доминирование аллели *A* по сравнению с *C*. В гене-маркере *A2_8101*, отвечающем за наличие белка *A2*, в генотипе преобладает аллель *C*.

У генов с наличием аллелей *A* и *G* в большинстве (*BPI-2*, *UBQE211*, *UBQE214*) случаев отмечено превосходство по встречаемости аллеля

G. Только у гена BPI-1 частота встречаемости аллеля А выше по сравнению с аллелем G. Следует также отметить равномерное распределение аллелей в гене BPI-3.

Таблица 7. Частота встречаемости генотипов и аллелей

| ГЕН-МАРКЕР | ЧАСТОТА АЛЛЕЛЯ | |
|---------------|----------------|------|
| | А | С |
| A2_8101 | 0,44 | 0,56 |
| CCRB1 | 0,83 | 0,17 |
| TFAM2 | 0,66 | 0,34 |
| Ген-маркер | А | Г |
| BPI-1 | 0,56 | 0,44 |
| BPI-2 | 0,38 | 0,62 |
| BPI-3 | 0,50 | 0,50 |
| UBQE211 | 0,48 | 0,52 |
| UBQE214 | 0,44 | 0,56 |
| Ген-маркер | С | Г |
| Calpain_316_3 | 0,41 | 0,59 |

В настоящее время интенсификация селекционного процесса в животноводстве неразрывно связана с применением современных молекулярно-генетических методов и использованием ДНК-маркеров, ассоциированных с хозяйственно ценными признаками животных [52–77].

Использование генов-кандидатов позволяет наряду с традиционным проводить отбор особей-носителей желательных аллельных вариантов непосредственно на уровне генома и соответствующим подбором закреплять нужные сочетания в последующих поколениях [52].

Большинство современных авторов изучают ассоциации продуктивных или воспроизводительных качеств крупного рогатого скота с ДНК-маркерами по показателям, полученным в течении первой лактации. Вместе с тем определенный научный интерес представляет исследование показателей воспроизводства у животных на протяжении нескольких лактаций. В таблице 8 представлены данные кратности осеменения и продолжительности сухостойного периода полновозрастных коров голштинской породы.

Анализ взаимосвязи показателей воспроизводства и генотипов в локусе гена A2_8101 показал наличие достоверной разницы по ряду показателей.

Так, коровы с генотипом СС по кратности осеменения во вторую лактацию имели достоверно низкий показатель по сравнению гетерозиготным и гомозиготным по аллелю А генотипами. Здесь следует также отметить, что у данной группы животных на протяжении рассматриваемого периода показатель кратности осеменения был наиболее стабильным и имел значения от 1,55 до 1,67, в то время как у коров с гетерозиготным генотипом он варьировал от 1,22 до 1,94, а по гомозиготному с аллелем А – от 1,2 до 2,4.

Таблица 8. Показатели кратности осеменения коров

| ГЕН-МАРКЕР | АЛЛЕЛЬ | ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ К I ЛАКТАЦИИ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ В I ЛАКТАЦИЮ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ ВО II ЛАКТАЦИЮ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ В III ЛАКТАЦИЮ | |
|---------------|--------|-----------------------|-----------------------------------|------|-----------------------------------|------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
| | | | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv |
| A2_8101 | AA | 16 | 1,40 ±0,24 | 39,1 | 1,20 ±0,20 | 37,3 | 2,4 ±0,24 | 22,8 | 1,80 ±0,58 | 72,4 |
| | AC | 56 | 1,22 ±0,10 | 35,0 | 1,72 ±0,19 | 48,0 | 1,94 ±0,25 | 54,3 | 1,67 ±0,21 | 54,4 |
| | CC | 28 | 1,67 ±0,29 | 52,0 | 1,55 ±0,24 | 46,7 | 1,55 ±0,24** | 46,7 | 1,67 ±0,33 | 60,0 |
| BPI-1 | AA | 28 | 1,11 ±0,11 | 30,0 | 1,78 ±0,32* | 54,7 | 2,00 ±0,29 | 43,3 | 1,89 ±0,35 | 55,8 |
| | AG | 56 | 1,50 ±1,67 | 47,1 | 1,67 ±0,16*** | 41,2 | 1,72 ±0,24 | 59,1 | 1,67 ±0,24 | 61,7 |
| | GG | 16 | 1,40 ±0,24 | 39,1 | 1,00 ±0,00 | 0,0 | 2,40 ±0,24 | 22,8 | 1,40 ±0,24 | 39,1 |
| BPI-2 | AA | 15 | 1,00 ±0,00 | 0,0 | 2,20 ±0,49 | 49,8 | 1,60 ±0,40 | 55,9 | 2,40 ±0,51 | 47,5 |
| | AG | 44 | 1,57 ±0,20* | 48,1 | 1,64 ±0,20 | 45,3 | 1,93 ±0,27 | 51,7 | 1,71 ±0,24 | 53,3 |
| | GG | 41 | 1,31 ±0,13* | 36,7 | 1,31 ±0,13 | 36,7 | 2,00 ±0,25 | 45,6 | 1,38 ±0,24 | 62,8 |
| BPI-3 | AA | 25 | 1,38 ±0,18 | 37,6 | 1,50 ±0,19* | 35,6 | 1,88 ±0,40 | 60,1 | 1,38 ±0,38* | 77,1 |
| | AG | 50 | 1,50 ±0,18 | 48,7 | 1,25 ±0,11** | 35,8 | 1,94 ±0,19 | 39,8 | 1,50 ±0,16* | 42,2 |
| | GG | 25 | 1,12 ±0,12 | 31,4 | 2,37 ±0,32 | 38,6 | 1,87 ±0,40 | 60,1 | 2,37 ±0,42 | 50,0 |
| Calpain_316_3 | CC | 19 | 1,00 ±0,00 | 0,0 | 1,83 ±0,40 | 53,6 | 1,83 ±0,48 | 63,8 | 1,67 ±0,21 | 31,0 |
| | CG | 44 | 1,57 ±0,20* | 48,1 | 1,50 ±0,17 | 43,4 | 1,79 ±0,21 | 44,9 | 1,43 ±0,25 | 65,6 |
| | GG | 38 | 1,33 ±0,14* | 36,9 | 1,58 ±0,23 | 50,1 | 2,08 ±0,29 | 47,8 | 2,00 ±0,33 | 56,4 |
| CCRB1 | AA | 69 | 1,45 ±0,14 | 46,1 | 1,55 ±0,16 | 47,8 | 1,86 ±0,21 | 53,1 | 1,50 ±0,17 | 53,4 |
| | AC | 28 | 1,22 ±0,04 | 36,1 | 1,67 ±0,09 | 52,0 | 2,11 ±0,08 | 37,0 | 1,89 ±0,11 | 55,8 |
| | CC | 3 | – | – | – | – | – | – | – | – |
| TFAM2 | AA | 44 | 1,50 ±0,20 | 50,6 | 1,43 ±0,20 | 52,9 | 1,79 ±0,21 | 44,9 | 1,79 ±0,27 | 55,3 |
| | AC | 44 | 1,14 ±0,10 | 31,8 | 1,64 ±0,20 | 45,3 | 2,00 ±0,28 | 51,9 | 1,57 ±0,25 | 59,7 |
| | CC | 12 | 1,75 ±0,25 | 28,6 | 2,00 ±0,41 | 40,8 | 2,00 ±0,58 | 57,7 | 1,50 ±0,50 | 66,6 |

| ГЕН-МАРКЕР | Ал-лель | ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ К I ЛАКТАЦИИ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ В I ЛАКТАЦИЮ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ ВО II ЛАКТАЦИЮ | | КРАТНОСТЬ ОСЕМЕНЕНИЯ В III ЛАКТАЦИЮ | |
|------------|---------|-----------------------|-----------------------------------|------|-----------------------------------|------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
| | | | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv |
| UBQE211 | AA | 22 | 1,71 ±0,29 | 44,1 | 1,29 ±0,18 | 38,0 | 2,14 ±0,26 | 32,2 | 1,14 ±0,14 | 33,1 |
| | AG | 53 | 1,24 ±0,11 | 35,4 | 1,76 ±0,20 | 47,1 | 1,76 ±0,22 | 51,2 | 1,82 ±0,25* | 55,6 |
| | GG | 25 | 1,38 ±0,26 | 54,1 | 1,50 ±0,27 | 50,4 | 2,00 ±0,42 | 59,8 | 1,88 ±0,40 | 60,1 |
| UBQE214 | AA | 22 | 1,71 ±0,29 | 44,1 | 1,29 ±0,18 | 37,9 | 2,14 ±0,26 | 32,2 | 1,14 ±0,14 | 33,1 |
| | AG | 44 | 1,21 ±0,11 | 35,1 | 1,79 ±0,24 | 50,0 | 1,93 ±0,25 | 47,5 | 1,79 ±0,24* | 50,0 |
| | GG | 34 | 1,36 ±0,20 | 49,4 | 1,55 ±0,21 | 44,5 | 1,73 ±0,33 | 63,9 | 1,91 ±0,37 | 64,0 |

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Рассматриваемое поголовье коров в зависимости от генотипов в локусе гена BPI-1 имеет достоверную разницу только по такому показателю, как кратность осеменения в первую лактацию. При этом животные с генотипом GG были осеменены с первого раза, коровы с генотипами AA и AG имели большую кратность осеменения относительно них на 0,78 ($p \leq 0,05$) и 0,67 единиц ($p \leq 0,001$) соответственно.

Анализ гена BPI-2 и его взаимосвязи с показателями воспроизводства показал, что независимо от распределения аллелей A и G в локусе данного гена четкая сопряженность установлена только по кратности осеменения телок. Так, все животные – носители генотипа AA были осеменены с первого раза, что достоверно меньше по сравнению с генотипами AG и GG на 0,57 ($p \leq 0,05$) и 0,31 единицы ($p \leq 0,05$) соответственно. По остальным признакам достоверной разницы между генотипами не выявлено.

Животные – носители различных генотипов гена BPI-3 также продемонстрировали достоверную разницу между показателями кратности осеменения в первую и третью лактации. Так, для оплодотворения наибольшее количество осеменений потребовалось коровам с гомозиготным генотипом по аллелю GG – в обоих случаях оно составило 2,37 единицы, что на 0,87 ($p \leq 0,05$) и 1,12 единицы ($p \leq 0,01$) больше, чем по генотипам AA и AG. По кратности осеменения в третью лактацию наблюдается аналогичная ситуация: животным с генотипом GG потребовалось на 0,99 и 0,87 осеменений больше до оплодотворения по сравнению с коровами других генотипов.

Показатели воспроизводства у животных с разными генотипами по гену Calpain_316_3 имели различную сопряженность с показателями воспроизводства. По показателю «кратность осеменения к первой лакта-

ции» телки – носители гомозиготного генотипа СС осеменялись с первого раза, животным с гомозиготным генотипом по аллелю GG и гетерозиготным генотипом потребовалось на 0,33 ($p \leq 0,05$) и 0,57 ($p \leq 0,05$) осеменений больше соответственно. По другим периодам достоверной разницы между показателями кратности осеменения не установлено.

У животных с различными генотипами по генам CCRB1 и TFAM2 достоверных различий по показателям воспроизводительной способности не установлено. Различия между ними находились в пределах среднеарифметической ошибки.

По генам UBQE211 и UBQE214 достоверно наименьшее количество осеменений для оплодотворения потребовалось животным – носителям гомозиготного генотипа AA-1,14. Несмотря на то что эти гены являются маркером одного признака, распределение животных по другому гомозиготному генотипу (GG) и гетерозиготному признаку было неодинаковым. Так, по гену UBQE211 количество животных – носителей гетерозиготного генотипа составило 53 %, а UBQE211^{GG} – 25 %, по второму гену (UBQE214) распределение составило 44 % и 34 % соответственно.

Следует также отметить значительную вариабельность данного признака. Так, значение коэффициента вариации по рассматриваемым генам составила от 0 до 72,4 %.

Данные о продолжительности сухостойного периода по исследуемым генам представлены в таблице 9.

Согласно научно обоснованным рекомендациям, которые однозначно подтверждаются животноводческой практикой, корова до отела должна отдыхать не менее 45–60 дней.

Удлинять период лактации и отсылать животных на сухостой менее чем за 45 дней до отела достаточно опасно. Может появиться риск того, что корова не восстановит силы, а также не сформируется новая эпителиальная ткань вымени для следующего продуктивного периода и, как следствие, возникает вероятность недополучения молока в следующую лактацию [53].

Согласно представленным в таблице 9 данным, продолжительность сухостойного периода по рассматриваемым генам колеблется от 48,0 до 59,7 дня, что соответствует рекомендациям.

Животные с гомозиготным генотипом по аллелю С гена A2_8101 имели достоверную разницу по продолжительности сухостойного периода перед второй лактацией с животными – обладателями генотипа АС. По другим генам достоверных различий между генотипами за этот период не установлено.

Таблица 9. Показатели продолжительности сухостойного периода коров

| ГЕН-МАРКЕР | Аллель | ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, % | СУХОСТОЙНЫЙ ПЕРИОД – ВТОРАЯ ЛАКТАЦИЯ | | СУХОСТОЙНЫЙ ПЕРИОД – ТРЕТЬЯ ЛАКТАЦИЯ | |
|---------------|--------|--------------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|------|
| | | | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv |
| A2_8101 | AA | 16 | 48,2 ±5,8 | 27,0 | 54,0 ±2,2 | 9,1 |
| | AC | 56 | 56,5 ±1,5 | 11,1 | 53,3 ±1,5 | 11,9 |
| | CC | 28 | 52,0 ±1,3** | 7,8 | 50,2 ±4,5 | 26,7 |
| BPI-1 | AA | 28 | 51,9 ±4,1 | 23,4 | 52,4 ±1,6 | 9,4 |
| | AG | 56 | 53,9 ±1,1 | 8,3 | 52,2 ±2,6 | 20,8 |
| | GG | 16 | 57,8 ±2,9 | 11,2 | 54,0 ±1,9 | 8,0 |
| BPI-2 | AA | 15 | 54,4 ±4,3 | 17,5 | 52,2 ±2,6 | 11,4 |
| | AG | 44 | 52,3 ±2,4 | 17,2 | 49,6 ±2,9 | 22,0 |
| | GG | 41 | 55,6 ±1,4 | 9,3 | 55,8 ±1,5 | 9,6 |
| BPI-3 | AA | 25 | 55,1 ±1,5 | 7,7 | 55,5 ±2,2 | 11,0 |
| | AG | 50 | 52,6 ±2,3 | 17,2 | 53,2 ±1,6 | 12,3 |
| | GG | 25 | 55,5 ±2,62 | 13,3 | 48,1 ±4,5 | 26,6 |
| Calpain_316_3 | CC | 19 | 57,7 ±4,1 | 17,2 | 59,7 ±3,3 | 13,4 |
| | CG | 44 | 53,2 ±1,2 | 8,1 | 49,9 ±2,8* | 20,7 |
| | GG | 38 | 53,0 ±2,7 | 17,7 | 52,1 ±1,2* | 7,6 |
| CCRB1 | AA | 69 | 52,9 ±1,7 | 53,4 | 52,5 ±1,3 | 11,8 |
| | AC | 28 | 56,2 ±0,6 | 11,5 | 56,2 ±0,5* | 9,5 |
| TFAM2 | AA | 44 | 54,0 ±2,6 | 18,4 | 50,6 ±2,8 | 21,0 |
| | AC | 44 | 53,7 ±1,6 | 10,9 | 54,5 ±2,0 | 13,5 |
| | CC | 12 | 54,7 ±2,5 | 9,0 | 52,2 ±0,5 | 1,8 |
| UBQE211 | AA | 22 | 55,7 ±1,2 | 5,7 | 52,1 ±1,6 | 8,2 |
| | AG | 53 | 53,5 ±2,5 | 19,0 | 54,8 ±1,7 | 12,5 |
| | GG | 25 | 53,5 ±1,1 | 5,7 | 48,0 ±4,6 | 27,0 |
| UBQE214 | AA | 22 | 55,7 ±1,2 | 5,7 | 52,1 ±1,6 | 8,2 |
| | AG | 44 | 52,7 ±2,9 | 20,7 | 54,0 ±1,7 | 11,5 |
| | GG | 34 | 54,4 ±1,2 | 7,0 | 50,9 ±3,8 | 25,0 |

Вместе с тем животные, имеющие гомозиготный генотип CC гена Calpain_316_3, по продолжительности сухостойного периода достоверно превосходили носителей генотипа CG и GG на 9,8 ($p \leq 0,05$) и 7,6 ($p \leq 0,05$) дня соответственно.

В локусе гена *CCRB1* между генотипами АС и СС отмечена достоверная разница в продолжительности сухостойного периода на 3,7 дня ($p \leq 0,05$).

По остальным генам достоверной разницы в продолжительности сухостойного периода между генотипами не установлено.

Продолжительность сервис-периода зависит от сроков оплодотворения коров после отела, что, в свою очередь определяется подготовленностью половой системы животных к оплодотворению [54–77].

Продолжительность сервис-периода животных – носителей различных генотипов по изучаемым генам представлена в таблице 10.

Исследование продолжительности сервис-периода по первой, второй и третьей лактациям в зависимости от распределения генотипов рассматриваемых генов показало наличие по некоторым из них достоверной разницы. Так, по гену *BPI-3* животные с гетерозиготным генотипом имели продолжительность сервис-периода 83,6 дня, что на 36,8 и 44,2 дня меньше ($p \leq 0,05$), по сравнению с генотипами *BPI-3^{GG}* и *BPI-3^{AA}* соответственно. По остальным лактациям достоверной разницы не установлено, однако за третью лактацию гетерозиготный генотип также показал наименьшее значение.

У коров по гену *Calpain_316_3* наибольшая продолжительность сервис-периода отмечена по гомозиготному генотипу *GG* – 111,6 дня, что на 34,8 дня ($p \leq 0,05$) больше по сравнению с гетерозиготным генотипом *CG* и на 20,1 дня – по сравнению с генотипом *CC*.

У животных – носителей гена *TFAM2* достоверные различия обнаружены только по продолжительности сервис-периода после первой лактации. Генотипы *TFAM2^{AA}* и *TFAM2^{AC}* продемонстрировали относительно равные показатели – 95,3 дня и 97,2 дня, что на 61,7 ($p \leq 0,05$) и 59,8 дня ($p \leq 0,05$) соответственно меньше *TFAM2^{CC}*.

По гену *UBQE211* коровы с генотипом *AG* достоверно превосходили по длительности сервис-периода животных с генотипами *AA* и *GG* на 38,4 дня ($p \leq 0,05$) и 41,1 дня ($p \leq 0,05$) соответственно. По третьей лактации гетерозиготный генотип также продемонстрировал наибольший показатель длительности сервис-периода, однако разница оказалась недостоверной.

Распределение генотипов гена *UBQE211* практически схожее с распределением по гену *UBQE214*, различия состоят в различном количестве животных гетерогенного и гомозиготного *GG* генотипов.

Таблица 10. Показатели продолжительности сервис-периода коров

| Ген | Алель | ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ | СЕРВИС ПЕРИОД ПО ПЕРВОЙ ЛАКТАЦИИ | | СЕРВИС ПЕРИОД ПО ВТОРОЙ ЛАКТАЦИИ | | СЕРВИС ПЕРИОД ПО ТРЕТЬЕЙ ЛАКТАЦИИ | |
|---------------|-------|-----------------------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|-----------------------------------|------|
| | | | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv | X ±Sx | Cv |
| A2_8101 | AA | 16 | 99,2 ±14,2 | 31,9 | 130,2 ±15,0 | 25,8 | 111,0 ±32,3 | 65,1 |
| | AC | 56 | 97,7 ±10,4 | 45,2 | 109,9 ±16,2 | 62,6 | 95,2 ±10,8 | 48,1 |
| | CC | 28 | 118,7 ±19,6 | 49,7 | 105,9 ±18,5 | 52,4 | 77,1 ±8,6 | 33,3 |
| BPI-1 | AA | 28 | 112,5 ±18,7 | 49,9 | 124,1 ±22,8 | 55,2 | 112,2 ±20,3 | 54,2 |
| | AG | 56 | 106,5 ±10,5 | 42,0 | 104,3 ±14,5 | 59,0 | 87,6 ±9,7 | 46,9 |
| | GG | 16 | 78,6 ±15,0 | 42,7 | 117,6 ±19,0 | 36,2 | 75,2 ±10,5 | 31,2 |
| BPI-2 | AA | 15 | 125,0 ±31,3 | 56,0 | 100,6 ±35,5 | 79,0 | 136,0 ±30,6 | 50,3 |
| | AG | 44 | 93,9 ±9,3 | 36,9 | 109,3 ±14,7 | 50,4 | 86,8 ±9,4 | 40,7 |
| | GG | 41 | 106,5 ±13,6 | 46,1 | 119,1 ±17,1 | 51,7 | 82,2 ±11,2 | 49,2 |
| BPI-3 | AA | 25 | 127,8 ±16,8* | 37,2 | 124,2 ±26,3 | 59,8 | 83,5 ±17,5 | 59,4 |
| | AG | 50 | 83,6 ±8,7 | 41,7 | 110,5 ±11,1 | 40,4 | 83,4 ±8,2 | 39,3 |
| | GG | 25 | 120,4 ±19,1 | 44,8 | 102,5 ±27,1 | 74,9 | 120,0 ±20,9 | 49,3 |
| Calpain_316_3 | CC | 19 | 120,8 ±22,4 | 45,5 | 106,8 ±38,7 | 88,7 | 91,5 ±17,6 | 46,3 |
| | CG | 44 | 94,1 ±10,9 | 43,3 | 103,7 ±12,8 | 46,2 | 76,8 ±8,0 | 38,9 |
| | GG | 38 | 106,7 ±14,5 | 47,2 | 124,1 ±16,1 | 44,9 | 111,6 ±16,8* | 52,3 |
| CCRB1 | AA | 69 | 101,0 ±10,9 | 50,4 | 112,4 ±13,3 | 55,5 | 86,8 ±10,1 | 54,3 |
| | AC | 28 | 111,2 ±4,0 | 35,7 | 120,1 ±5,3 | 43,9 | 102,8 ±4,5 | 43,8 |
| TFAM2 | AA | 44 | 95,3 ±9,7* | 38,2 | 102,4 ±13,2 | 48,4 | 101,9 ±13,1 | 48,0 |
| | AC | 44 | 97,2 ±13,3* | 51,5 | 114,0 ±19,1 | 62,7 | 83,8 ±12,3 | 55,1 |
| | CC | 12 | 157,0 ±20,8 | 26,5 | 138,3 ±27,8 | 40,2 | 91,0 ±19,9 | 43,7 |
| UBQE211 | AA | 22 | 84,1 ±10,6* | 33,3 | 121,3 ±8,8 | 19,3 | 63,6 ±5,9 | 24,6 |
| | AG | 53 | 122,5 ±11,4 | 38,4 | 111,5 ±15,8 | 58,4 | 105,6 ±12,8* | 49,9 |
| | GG | 25 | 81,4 ±16,3* | 56,6 | 104,8 ±26,6 | 71,8 | 90,4 ±14,2 | 44,3 |
| UBQE214 | AA | 22 | 84,1 ±10,6 | 33,3 | 121,3 ±8,9 | 19,3 | 63,6 ±5,9 | 24,6 |
| | AG | 44 | 119,5 ±12,8* | 40,1 | 120,5 ±18,2 | 56,6 | 102,2 ±13,6* | 49,7 |
| | GG | 34 | 96,5 ±15,5 | 53,4 | 95,1 ±19,8 | 69,0 | 98,8 ±14,5* | 48,7 |

Вместе с тем по продолжительности сервис-периода после первой лактации наибольшее значение этого показателя установлено по гетерозиготному генотипу UBQE211^{AG} – 122,5 дня, что на 38,4 ($p \leq 0,05$) и 41,1 ($p \leq 0,05$) дня больше относительно животных с генотипами UBQE211^{AA} и UBQE211^{GG} соответственно, при этом у животных с гомозиготным генотипом по аллелю

лю G установлен самый короткий сервис-период. Разница в длительности сервис-периода по третьей лактации была достоверной между гетерозиготным и гомозиготным AA-генотипами. Коровы с гомозиготным генотипом AA имели наименьшую продолжительность сервис-периода по генам UBQE211 и UBQE214 среди всех исследуемых генотипов с первой по третью лактации.

В целом по представленным данным следует отметить, что по гену ВРІ-1 наибольшая длительность сервис-периода отмечена по гомозиготному генотипу AA с 1 по 3 лактации. При этом разница с другими генотипами оказалась недостоверной. Самый короткий сервис-период отмечен у коров с гетерозиготным генотипом по гену Calpain_316_3, однако только по показателям в третью лактацию разница оказалась достоверной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили изучить генетический профиль животных голштинской породы зоны Урала, найдены геномные регионы, ассоциированные с репродуктивной функцией крупного рогатого скота, определены генетические варианты и сочетания по ДНК-маркерам, обуславливающие улучшение воспроизводительных качеств коров, что может быть использовано в практической селекционно-племенной работе с исследованным поголовьем.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Сформирована экспериментальная группа животных, создана база данных хозяйственно полезных признаков членов экспериментальной группы и выполнено определение полногеномных профилей животных ($n = 341$) с использованием чипа Illumina Bovine SNP50v3.

2. Проведен анализ полногеномных ассоциаций с показателями фертильности коров, который позволил идентифицировать мутации, статистически значимо ассоциированные с хозяйственно полезными признаками на уровне $9,99 \times 10^{-5} \dots 2,72 \times 10^{-11}$: 8 SNP, ассоциированных с кратностью осеменения; 6 SNP, связанных с массой первого плодотворного осеменения; 5 SNP, ассоциированных с возрастом первого плодотворного осеменения, с сервис-периодом было связано 46 SNP.

3. Мутации были локализованы в пределах или непосредственной близости от следующих генов (28): *ICAM1*, *ICAM4*, *DNAAF11*, *CRHR1*, *PIF1*, *RAD51B*, *STON2*, *TMEM174*, *ENSBTAG00000052381*, *ENSBTAG00000053409*, *SIDT1*, *PID1*, *INPP5D*, *BMPER*, *BBS9*, *ANKS1B*, *ATP8A2*, *BSX*, *NPY2R*, *DHX37*, *MAP2K4*, *WBP2*, *UNC13D*, *ENSBTAG00000054858*, *C26H10orf90*, *TENM4*, *PAK1* и *CAPN1*.

4. Функциональная аннотация генов показала их участие в различных метаболических процессах организма. Белок-белковое взаимодействие выявило наличие 4 цепочек: *MAP2K4-PAK1*, *BMPER-BBS9*, *TENM4-WBP2* и *RAD51B-PIF1*.

5. Наиболее перспективными в качестве генов-кандидатов для улучшения репродуктивных признаков коров являются *MAP2K4*, *PAKI*, *VMPEP*, *BBS9*, *TENM4*, *WBP2*, *RAD51B*, *PIF1* и *CAPN*.

6. Выявлены различия в показателях воспроизводительной способности животных – носителей различных генетических вариантов по исследуемым генам: *A2_8101*, *BPI-1*, *BPI-2*, *BPI-3*, *Calpain_316_3*, *CCRB1*, *TFAM2*, *UBQE211*, *UBQE214*:

- по гену *A2_8101* получены достоверные показатели разности по таким признакам, как кратность осеменения во вторую лактацию ($p \leq 0,01$), сухостойный период по второй лактации ($p \leq 0,01$);
- по гену *BPI-1* выявлена достоверная разница по таким признакам, как кратность осеменения в первую лактацию ($p \leq 0,001$);
- по гену *BPI-2* достоверно отличаются животные разных генотипов только по кратности осеменения к первой лактации ($p \leq 0,05$);
- между рассматриваемыми генотипами гена *BPI-3* достоверная разница установлена по кратности осеменения в первую ($p \leq 0,01$) и третью лактации ($p \leq 0,05$), сервис-периоду – в 1 лактации ($p \leq 0,05$);
- по гену *Calpain_316_3* между исследуемыми генотипами *CC*, *CG* и *GG* выявлена статистически значимая разница по кратности осеменения к первой лактации, продолжительности сухостойного и сервис-периода в третью лактацию ($p \leq 0,05$);
- по гену *CCRB1* среди рассматриваемых показателей воспроизводства достоверная разница между генотипами установлена только по продолжительности сухостойного периода в третью лактацию ($p \leq 0,05$);
- по гену *TFAM2* достоверные различия выявлены по длительности сервис-периода по первой лактации ($p \leq 0,05$);
- по гену *UBQE211* установлена достоверная разница между рассматриваемыми генотипами по кратности осеменения в третью лактацию ($p \leq 0,05$), сервис-периоду в первой лактации ($p \leq 0,05$), сервис-периоду в третью лактацию ($p \leq 0,05$);
- между рассматриваемыми генотипами гена *UBQE214* достоверная разница установлена по кратности осеменения в третью лактацию ($p \leq 0,05$), сервис-периоду в первую и третью лактации ($p \leq 0,05$).

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Для унификации процедуры ДНК-генотипирования маточного поголовья на предмет носительства генов желательных хозяйственно полезных признаков в хозяйствах Свердловской области в целях совершенствования продуктивного и генетического потенциала особей должны быть инициированы следующие принципы селекционно-племенной работы в регионе:

- применение единых требований к проведению основных селекционных мероприятий на уровне племенных хозяйств (идентификация поголовья (включая по ДНК-маркерам), регистрация событий, проведение мероприятий по измерению фенотипических показателей по регламентированному набору признаков);
- проведение генетической оценки особей в рамках породной популяции региона по единым методикам (стандартизация программы оценки животных) по признакам репродукции и здоровья животных (долголетнего использования);
- формирование селекционных групп особей (отбор) и осуществление подбора родительских генотипов на уровне регионального «нуклеуса» (селекционных групп скота) с целью получения перспективных животных собственной репродукции;
- внедрение геномного прогноза племенной ценности особей на региональном уровне управления генетическими ресурсами через включение в единую федеральную референтную популяцию России.

Для улучшения репродуктивной функции отбирать животных, имеющих в генотипе следующие аллели: *Calpain_316_3c* (в гомозиготном генотипе *UBQE211_{CC}*), аллель *UBQE211_A* (в гомозиготном генотипе *UBQE211_{AA}*), аллель *UBQE214_A* (в гомозиготном генотипе *UBQE214_{AA}*), гены *MAP2K4*, *PAK1*, *VMPEP*, *BBS9*, *TENM4*, *WBP2*, *RAD51B*, *PIF1* и *CAPN*.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kayumov, F. G. The effect of SNP polymorphisms in growth hormone gene on weight and linear growth in crossbred Red Angus × Kalmyk heifers / F. G. Kayumov, V. I. Kosilov, N. P. Gerasimov, O. A. Bykova // Digital agriculture – development strategy. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference (ISPC 2019). Series «Advances in Intelligent Systems Research». 2019. Pp. 325–328. DOI: 10.2991/ispc-19.2019.73. URL: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/ispc-19/125909497> (дата обращения: 02.12.2023). – Текст: электронный.

2. Likhodeevskaya, O. E. Effect of genetic and paratypical factors on milk production in cattle / O. E. Likhodeevskaya, G. A. Likhodeevskiy, O. V. Gorelik, et al. // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Volume 677, IV International Scientific Conference: AGRITECH-IV-2020: Agribusiness, Environmental Engineering and Biotechnologies. 2021. Article number 042039. DOI: 10.1088/1755-1315/677/4/042039. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/677/4/042039> (дата обращения: 02.12.2023). – Текст: электронный.

3. Ражина, Е. В. Методы ДНК-тестирования в селекции крупного рогатого скота / Е. В. Ражина, О. Г. Лоретц // Вестник биотехнологии. – 2018. – № 2 (16). – С. 11. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35193839> (дата обращения: 02.12.2023). – Режим доступа: Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU. – Текст: электронный.

4. Яковлев, А. Ф. Вклад гаплотипов в формирование племенных и воспроизводительных качеств животных (обзор) / А. Ф. Яковлев // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019. – № 2. – С. 5–18. – DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.2.5-18. – URL: <http://bifp.ru/attachments/article/246/1-2-19.pdf> (дата обращения: 02.12.2023). – Текст: электронный.

5. Минакова, Н. Геномные технологии для животноводства / Н. Минакова. – Текст: непосредственный // Наука и инновации. – 2021. – № 8 (222). – С. 4–8.

6. Ferdosi, M. H. Study of the optimum haplotype length to build genomic relationship matrices / M. H. Ferdosi, J. Henshall, B. Tier // Genetics Selection Evolution. – 2016. – № 48. – Article number 75. – DOI: 10.1186/s12711-016-

0253-6. – URL: <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12711-016-0253-6> (дата обращения: 02.12.2023). – Текст: электронный.

7. Леонова, М. А. ДНК-маркеры в селекции крупного рогатого скота / М. А. Леонова, Л. В. Гетманцева, К. А. Юлдашева, Ш. Д. Михтоджова. – Текст: непосредственный // Научная жизнь. – 2017. – № 6. – С. 44–50.

8. Бейшова, И. С. Анализ генетической структуры по генам соматотропинового каскада (B PIT-1, B GH, B GHR) пород крупного рогатого скота отечественной селекции / И. С. Бейшова, Е. В. Белая, Т. В. Поддудинская. – Текст: непосредственный // 3I: intellect, idea, innovation – интеллект, идея, инновация. – 2017. – № 2–1. – С. 77–84.

9. Филипенкова, Г. В. Использование ДНК-маркеров в селекционном процессе в молочном скотоводстве / Г. В. Филипенкова. – Текст: непосредственный // Вестник Российского государственного аграрного заочного университета. – 2020. – № 34 (39). – С. 27–30.

10. Сермягин, А. А. Оценка геномной вариабельности продуктивных признаков у животных голштинизированной черно-пестрой породы на основе GWAS анализа и RON паттернов / А. А. Сермягин, О. А. Быкова, О. Г. Лоретц [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2020. – № 2. – С. 257–274. – DOI: 10.15389/agrobiology.2020.2.257rus. – URL: <https://www.agrobiology.ru/2-2020sermyagin.html> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

11. Часовщикова, М. А. Продолжительность продуктивной жизни и пожизненная молочная продуктивность коров черно-пестрой породы в зависимости от их генотипа / М. А. Часовщикова. – Текст: непосредственный // Вестник АПК Ставрополя. – 2018. – № 1 (29). – С. 63–66.

12. Сафина, Н. Ю. Характеристика биологической эффективности и полноценности молочной продуктивности голштинских коров-перволеток с разными генотипами лептина (LEP) / Н. Ю. Сафина. – Текст: непосредственный // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 4. – С. 131–133.

13. Зиновьева, Н. А. Роль ДНК-маркеров признаков продуктивности сельскохозяйственных животных / Н. А. Зиновьева, О. В. Костюнина, Е. А. Гладырь. – Текст: непосредственный // Зоотехния. – 2010. – № 1. – С. 8–10.

14. Dybus, A. Association of genetic variants of bovine prolactin with milk production traits of Black-and-White and Jersey cattle / A. Dybus, W. Grzesiak, H. Kamieniecki, et al. // Archives Animal Breeding, Dummerstorf. – 2005. –

Vol. 48, № 2. – Pp. 149–156. – DOI: 10.5194/aab-48-149-2005. – URL: <https://aab.copernicus.org/articles/48/149/2005> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

15. Dybus, A. Associations between Leu/Val polymorphism of growth hormone gene and milk production traits in Black-and White cattle / A. Dybus // *Archives Animal Breeding*, Dummerstorf. – 2002. – Vol. 45, № 5. – Pp. 421–428. – DOI: 10.5194/aab-45-421-2002. – URL: <https://aab.copernicus.org/articles/45/421/2002> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

16. Thomsen, B. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation / B. Thomsen, P. Horn, F. Panitz // *Genome Research*. – 2006. – Vol. 16, № 1. – Pp. 97–105. – DOI: 10.1101/gr.3690506. – URL: <https://genome.cshlp.org/content/16/1/97> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

17. Nielsen, U. S. Effects of complex vertebral malformation on fertility traits in Holstein cattle / U. S. Nielsen, G. P. Aamand, O. Andersen, C. Bendixen, V. H. Nielsen, J. S. Agerholm // *Livestock Production Science*. – 2003. – Vol. 79, № 2–3. – Pp. 233–238. – DOI: 10.1016/S0301-6226(02)00170-7. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301622602001707> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

18. Agerholm, J. S. Evaluation of the inheritance of the complex vertebral malformation syndrome by breeding studies / J. S. Agerholm, O. Andersen, M. V. Almskou, et al. // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2004. – Vol. 45. – Pp. 133–137. – DOI: 10.1186/1751-0147-45-133. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1820988> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

19. Larkin, D. M. Whole-genome resequencing of two elite sires for the detection of haplotypes under selection in dairy cattle / D. M. Larkin, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 109. – Pp. 7693–7698. – DOI: 10.1073/pnas.1114546109. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356612> (дата обращения: 03.12.2023). – Текст: электронный.

20. De Zio, D. Apaf1 in embryonic development – shaping life by death, and more / D. De Zio, E. Maiani, F. Cecconi // *Journal of Developmental Biology*. – 2015. – Vol. 59. – Pp. 33–39. – DOI: 10.1387/ijdb.150047dd. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374523> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

21. Lucy, M. C. Functional differences in the growth hormone and insulin like growth factor axis in cattle and pigs: implications for post-partum nutrition and reproduction / M. C. Lucy // *Reproduction Domestic Animals* – 2008. – Vol. 43 (Suppl. 2). – Pp. 31–39. – DOI: 10.1111/j.1439-0531.2008.01140.x. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0531.2008.01140.x> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

22. Etherton, T. D. Somatotropic function: the somatomedin hypothesis revisited / T. D. Etherton. // *Journal of Animal Science*. – 2004. – Vol. 82. – Pp. 239–244. – DOI: 10.2527/2004.8213_supplE239x. – URL: https://academic.oup.com/jas/article-abstract/82/suppl_13/E239/4807423?redirectedFrom=fulltext (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

23. Ge, W. Association of a genetic marker with blood serum insulin-like growth factor-I concentration and growth traits in Angus cattle / W. Ge, M. E. Davis, H. C. Hines, K. M. Irvin, et al. // *Journal of Animal Science*. – 2001. – Vol. 79. – Pp. 1757–1762. – DOI: 10.2527/2001.7971757x. – URL: <https://academic.oup.com/jas/article-abstract/79/7/1757/4625960?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

24. Laron, Z. Insulin-like growth factor I (IGF-1): a growth hormone / Z. Laron // *Molecular Pathology*. – 2001. – Vol. 54. – Pp. 311–316. – DOI: 10.1136/mp.54.5.311. – URL: <https://mp.bmj.com/content/54/5/311.long> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

25. Зиновьева, Н. А. Гаплотипы фертильности голштинского скота / Н. А. Зиновьева // *Сельскохозяйственная биология*. – 2016. – Т. 51. – № 4. – С. 423–435. – DOI: 10.15389/agrobiol.2016.4.423rus. – URL: <https://www.agrobiol.ru/4-2016zinovieva.html> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

26. Kipp, S. A new Holstein haplotype affecting calf survival / S. Kipp, D. Segelke, S. Schierenbeck, et. al. // *Interbull Buletin*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 49–53. – URL: <https://journal.interbull.org/index.php/ib/article/view/1614> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

27. Menzi, F. A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle / F. Menzi, N. Besuchet-Schmutz, M. Fragniere, et al. // *Animal Genetics*. – 2016. – Vol. 47, № 2. – Pp. 253–257. – DOI: 10.1111/age.12410. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/age.12410> (дата обращения: 04.12.2023). – Текст: электронный.

28. Charlier, C. The role of mobile genetic elements in the bovine genome / C. Charlier. – Текст: непосредственный // Plant and Animal Genome XXIV Conference. – San Diego, 2016.

29. VanRaden, P. M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P. M. VanRaden, K. M. Olson, D. J. Null, J. L. Hutchison // Journal of Dairy Science. – 2011. – Vol. 94. – Pp. 6153–6161. – DOI: 10.3168/jds.2011-4624. – URL: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(11\)00648-5/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00648-5/fulltext) (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

30. Charlier, C. A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina / C. Charlier, J. S. Agerholm, W. Coppeters, et al. – DOI: 10.1371/journal.pone.0043085. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 8. – Article number e43085. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043085> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

31. Fritz, S. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2 / S. Fritz, A. Capitan, A. Djari, et al. // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 6. – Article number e65550. – DOI: 10.1371/journal.pone.0065550. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065550> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

32. De Zio, D. Apaf1 in embryonic development – shaping life by death, and more / D. De Zio, E. Maiani, F. Saccconi // International Journal of Developmental Biology. – 2015. – Vol. 59, № 1–3. – Pp. 33–39. – DOI: 10.1387/ijdb.150047dd. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374523> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

33. McClure, M. C. Bovine exome sequence analysis and targeted SNP genotyping of recessive fertility defects BH1, HH2 and HH3 reveal causative mutation in SMC2 for HH3 / M. C. McClure, D. Bickhart, D. Null, et al. // PLoS ONE. 2014. – Vol. 9. – Article number e92769. – DOI: 10.1371/journal.pone.0092769. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092769> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

34. McClure, M. Fine mapping for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across NRCAM, PNPLA8 and CTTNBP2 / M. McClure, E. Kim, D. Bickhart, et al. // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 3. – Article number e59251. – DOI: 10.1371/journal.pone.0059251. –

URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059251> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

35. Daetwyler, H. D. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle / H. D. Daetwyler, A. Capitan, H. Pausch, et al. // *Nature Genetics* – 2014. – Vol. 46. – Pp. 858–865. – DOI: 10.1038/ng.3034. – URL: <https://www.nature.com/articles/ng.3034> (дата обращения: 05.12.2023). – Текст: электронный.

36. Hayes, B. The 1000 Bull Genomes project – toward genomic selection from whole genome sequence data in dairy and beef cattle / B. Hayes, H. D. Daetwyler, R. Fries, et al. – Текст: непосредственный // *Plant and Animal Genome XXI Conf. San Diego, 2013*.

37. Ng, A. Zebrafish mutations in gart and paics identify crucial roles for de novo purine synthesis in vertebrate pigmentation and ocular development / A. Ng, R. A. Uribe, L. Yieh, et al. // *Development*. – 2009. – Vol. 136, № 15. – Pp. 2601–2611. – DOI: 10.1242/dev.038315. – URL: <https://journals.biologists.com/dev/article/136/15/2601/65271/Zebrafish-mutations-in-gart-and-paics-identify> (дата обращения: 06.12.2023). – Текст: электронный.

38. Schütz, E. The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB / E. Schütz, C. Wehrhahn, M. Wanjek, et al. // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – Article number e0154602. – DOI: 10.1371/journal.pone.0154602. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154602> (дата обращения: 06.12.2023). – Текст: электронный.

39. Cooper, T. A. Genomic evaluation of Ayrshire dairy cattle and new haplotypes affecting fertility and stillbirth in Holstein, Brown Swiss and Ayrshire breeds / T. A. Cooper, G. R. Wiggans, P. M. VanRade, et al. // *JAM*. – 2013. – Vol. 206. – Pp. 3878–3882. – DOI: 10.3168/jds.2013-7427. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-0302\(14\)00221-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-0302(14)00221-5) (дата обращения: 07.12.2023). – Текст: электронный.

40. Nagahata, H. Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): a review / H. Nagahata // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2004. – Vol. 66. – Pp. 1475–1482. – DOI: 10.1292/jvms.66.1475. – URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/66/12/66_12_1475/_article (дата обращения: 07.12.2023). – Текст: электронный.

41. Романенкова, О. В. Разработка тест-системы для диагностики гаплотипа фертильности крупного рогатого скота HH3, ассоциированного

с ранней эмбриональной смертностью / О. В. Романенкова, Е. А. Гладырь, О. В. Костюнина, Н. А. Зиновьева. – Текст: непосредственный // Достижения науки и техники АПК. – 2015. – Т. 11. – С. 91–94.

42. Анализ результатов оценки племенной ценности животных в сельскохозяйственных организациях Свердловской области: монография / В. С. Мымрин [и др.]. – Екатеринбург: Джи Лайм, 2021. – 126 с. – Текст: непосредственный.

43. Эффективность работы племенных организаций с крупным рогатым скотом черно-пестрой породы в регионе Урала: монография / В. Ф. Гридин, С. Л. Гридина, О. И. Лешонок, И. В. Ткаченко [и др.]. – Екатеринбург: Джи Лайм, 2021. – 116 с. – Текст: непосредственный.

44. Абылкасымов, Д. Молочная продуктивность и показатели воспроизводительной способности коров в зависимости от отдельных факторов / Д. Абылкасымов. – Текст: непосредственный // Молочное и мясное скотоводство. – 2014. – № 2. – С. 9–11.

45. Эххорутомвен, О. Т. Взаимосвязь продолжительности сухостойного периода, молочной продуктивности и репродуктивной способности коров / О. Т. Эххорутомвен, Г. Ф. Медведев, В. А. Черникова. – Текст: непосредственный // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2022. – № 2 (45). – С. 8–13.

46. Долматова, И. Ю. Оценка генетического потенциала крупного рогатого скота по маркерным генам / И. Ю. Долматова, Ф. Р. Валитов. – Текст: непосредственный // Вестник Башкирского университета. – 2015. – № 3. – С. 850–853.

47. Derks, M. F. L. Balancing selection on a recessive lethal deletion with pleiotropic effects on two neighboring genes in the porcine genome / M. F. L. Derks, M. S. Lopes, M. Bosse, et al. // PLoS Genetics. – 2018. – Vol. 14, № 9. – Article number e1007661. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1007661. – URL: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1007661> (дата обращения: 07.12.2023). – Текст: электронный.

48. Тарасова, Е. И. Гены-маркеры продуктивных характеристик молочного скота (обзор) / Е. И. Тарасова, С. В. Нотова. – Текст: непосредственный // Животноводство и кормопроизводство. – 2020. – № 3. – С. 58–80.

49. Смирнов, Л. П. АТФ-связывающие транспортные белки семейства abc (ATP-binding cassette transporters, abc). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков / Л. П. Смирнов. – Текст: непо-

средственный // Труды Карельского научного центра РАН. – 2020. – № 3. – С. 5–19.

50. Позовникова, М. В. Связь полиморфных вариантов гена стеарил-коа-десатураза (SCD1) с хозяйственно ценными признаками в российской популяции коров айширской породы / М. В. Позовникова, Г. Н. Сердюк, О. В. Тулинова [и др.]. – Текст: непосредственный // Сельскохозяйственная биология. – 2017. – № 6. – С. 1139–1147.

51. Беган, М. А. Полиморфизм генов лептина (LEP), тиреоглобулина (TG) и бета-казеина (CSN2) у голштинских коров / М. А. Беган, Я. А. Хабибрахманова, Л. А. Калашникова, В. Г. Труфанов. – Текст: непосредственный // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2014. – Т. 3. – № 7. – С. 487–491.

52. Baas, F. The human thyroglobulin gene is over 300 kb long and contains introns of up to 64 kb / F. Baas, G.-J. B. van Ommen, H. Bikker // *Nucleic Acids Research*. – 1986. – Vol. 14. – Pp. 5171–5186. – DOI: 10.1093/nar/14.13.5171. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC311533> (дата обращения: 08.12. 2023). – Текст: электронный.

53. Carvalho, T. D. Association of polymorphisms in the leptin and thyroglobulin genes with meat quality and carcass traits in beef cattle / T. D. Carvalho, F. Siqueira, R. A. Torres Júnior // *Revista Brasileira de Zootecnia*. – 2012. – Vol. 10. – Pp. 2162–2168. – DOI: 10.1590/S1516-35982012001000004. – URL: https://www.researchgate.net/publication/284225623_Association_of_polymorphisms_in_the_leptin_and_thyroglobulin_genes_with_meat_quality_and_carcass_traits_in_beef_cattle (дата обращения: 08.12. 2023). – Текст: электронный.

54. Харзинова, В. Р. Полиморфизм ДНК-маркеров DGAT1, TG5 и GH у коров черно-пестрой породы в связи с линейной принадлежностью и уровнем молочной продуктивности / В. Р. Харзинова, Н. А. Зиновьева, Е. А. Гладырь. – Текст: непосредственный // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. – № 1. – С. 73–77.

55. Wang, J. Expanding the BLUP alphabet for genomic prediction adaptable to the genetic architectures of complex traits / J. Wang, Z. Zhou, Z. Zhang, et al. // *Heredity* (Edinburgh). – 2018. – Vol. 121, № 6. – Pp. 648–662. – DOI: 10.1038/s41437-018-0075-0. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41437-018-0075-0> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст: электронный.

56. Xiao, Y. Genome-wide association studies in maize: praise and stargaze / Y. Xiao, H. Liu, L. Wu, M. Warburton, J. Yan // *Molecular Plant*. 2017. –

Vol. 10, № 3. – Pp. 359–374. – DOI: 10.1016/j.molp.2016.12.008. – URL: [https://www.cell.com/molecular-plant/fulltext/S1674-2052\(16\)30308-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205216303082%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-plant/fulltext/S1674-2052(16)30308-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205216303082%3Fshowall%3Dtrue) (дата обращения: 09.12. 2023). – Текст: электронный.

57. De Fátima Bretanha Rocha, R. Runs of homozygosity and signatures of selection for number of oocytes and embryos in the Gir Indicine cattle / R. de Fátima Bretanha Rocha, A. Oliveira Garcia, P. Itajara Otto, et al. // *Mammalian Genome*. – 2023. – Vol. 34. – Pp. 482–496. – DOI: 10.1007/s00335-023-09989-w. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00335-023-09989-w> (дата обращения: 09.12.2023). – Текст: электронный.

58. Sutovsky, P. Negative biomarker based male fertility evaluation: Sperm phenotypes associated with molecular-level anomalies / P. Sutovsky, M. Aarabi, A. Miranda-Vizuete, R. Oko // *Asian Journal Andrology*. – 2015. – Vol. 17, № 4. – Pp. 554–560. – DOI: 10.4103/1008-682X.153847. – URL: https://journals.lww.com/ajandrology/fulltext/2015/17040/negative_biomarker_based_male_fertility.7.aspx (дата обращения: 10.12.2023). – Текст: электронный.

59. Sweett, H. C. Genetic Mechanisms of Male and Female Cattle Fertility / H. C. Sweett // A Thesis presented to The University of Guelph In partial fulfilment of requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Animal Biosciences Guelph. – Ontario: University of Guelph, 2022. – 207 p. – URL: <https://atrium.lib.uoguelph.ca/items/8fa4d210-3c99-49ab-af18-294fca5b9385> (дата обращения: 10.12. 2023). – Текст: электронный.

60. Guarini, A. R. Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle / A. R. Guarini, D. A. L. Lourenco, L. F. Brito, et al. // *Journal of Dairy Science*. – 2019. – Vol. 102, № 2. – Pp. 1341–1353. – DOI: 10.3168/jds.2018-15038. – URL: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(18\)31081-6/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(18)31081-6/fulltext) (дата обращения: 11.12. 2023). – Текст: электронный.

61. Meng, Li. Enrichment of statistical power for genome-wide association studies / L. Meng, L. Xiaolei, P. Bradbury, et al. // *BMC Biology*. – 2014. – Vol. 12, № 1. Article number 73. – DOI: 10.1186/s12915-014-0073-5. – URL: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-014-0073-5> (дата обращения: 13.12. 2023). – Текст: электронный.

62. Wang, Q. SUPER powerful method for genome wide association study / Q. Wang, F. Tian, Y. Pan, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – Article number 0107684 – DOI: 10.1371/journal.pone.0107684. – URL: <https://journals>.

plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107684 (дата обращения: 14.12.2023). – Текст: электронный.

63. Wells, C. R. SAS for Mixed Models: Introduction and Basic Applications / C. R. Wells. – Текст: непосредственный // *The American Statistician*. – 2021. – Vol. 75, № 1. – P. 231.

64. Buckler, E. S. The genetic architecture of maize flowering time / E. S. Buckler, J. B. Holland, P. J. Bradbury, et al. // *Science*. – 2009. Vol. 325, № 5941. – Pp. 714–718. – DOI: 10.1126/science.1174276. – URL: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1174276?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 15.12.2023). – Текст: электронный.

65. Segura, V. An efficient multi-locus mixed-model approach for genome-wide association studies in structured populations / V. Segura, B. J. Vilhjálmsson, A. Platt, et al. // *Nature Genetics*. – 2012. – Vol. 44, № 7. – Pp. 825–830. – DOI: 10.1038/ng.2314. – URL: <https://www.nature.com/articles/ng.2314> (дата обращения: 16.12.2023). – Текст: электронный.

66. Huang, M. A package for the next level of genome-wide association studies with both individuals and markers in the millions / M. Huang, X. Liu, Y. Zhou, et al. // *Gigascience*. – 2019. – Vol. 91. – Pp. 399–404. – DOI: 10.1093/gigascience/giy154. – URL: <https://academic.oup.com/gigascience/article/8/2/giy154/5238723> (дата обращения: 16.12.2023). – Текст: электронный.

67. Мырнин, В. С. Сохранение отечественных пород – вклад в будущее российского животноводства / В. С. Мырнин, С. Л. Гридина, А. Н. Ажмяков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Зоотехния*. – 2018. – № 1. – С. 8–11.

68. Генетический потенциал крупного рогатого скота различного экотипа и его реализация в условиях промышленного и традиционного производства: монография / А. И. Любимов, Е. Н. Мартынова, Е. М. Кислякова [и др.]. – Ижевск: Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, 2018. – 280 с. – Текст: непосредственный.

69. Боднарук, В. Е. Новые возможности эффективной селекции в скотоводстве на основе изучения генома / В. Е. Боднарук, Л. И. Музыка, П. В. Боднар [и др.]. // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького*. – 2017. – № 79. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-effektivnoy-seleksii-v-skotovodstve-na-osnove-izucheniya-genoma> (дата обращения: 25.08.2019). – Текст: электронный.

70. Характеристика племенных и продуктивных качеств черно-пестрого скота в областях и республиках Урала: монография / С. Л. Гридина, В. Ф. Гридин, В. С. Мырнин [и др.]. – Екатеринбург, 2018. – 79 с. – Текст: непосредственный.

71. Коршун, С. И. Влияние генотипа по голштинской породе на долголетие и пожизненную продуктивность коров / С. И. Коршун, Н. Н. Климов // *Аэкономика: экономика и сельское хозяйство*. – 2017. – № 7 (19). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-genotipa-po-golshtinskoj-porode-na-dolgoletie-i-pozhiznennuyu-produktivnost-korov> (дата обращения: 17.10.2021). – Текст: электронный.

72. Сермягин, А. А. Генетический и геномный прогноз племенной ценности быков-производителей черно-пестрой и голштинской пород в России / А. А. Сермягин, Н. А. Зиновьева. – Текст: непосредственный // *Достижения науки и техники АПК*. – 2019. – № 12. – С. 77–82.

73. Зиновьева, Н. Система геномной оценки скота: первые результаты / Н. Зиновьева, Н. Стрекозов, И. Янчуков и др. – Текст: непосредственный // *Животноводство России*. – 2015. – № 3. – С. 27–30.

74. Сермягин, А. А. Региональная система геномной оценки как базовый элемент национальной программы генетического совершенствования крупного рогатого скота / А. А. Сермягин, А. Н. Ермилов, И. Н. Янчуков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Молочное и мясное скотоводство*. – 2017. – № 7. – С. 3–7.

75. Сермягин, А. А. Сравнительная характеристика стад крупного рогатого скота на основе оценки племенной ценности коров методом BLUP ANIMAL MODEL / А. А. Сермягин, И. Н. Янчуков, Е. Е. Мельникова. – Текст: непосредственный // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2018. – № 9. – С. 160–167.

76. Сермягин, А. А. Полногеномный анализ ассоциаций с продуктивными и репродуктивными признаками у молочного скота в Российской популяции голштинской породы / А. А. Сермягин, Е. А. Гладырь, С. Н. Харитонов [и др.]. – Текст: непосредственный // *Сельскохозяйственная биология*. – 2016. – № 2. – С. 182–189.

77. Иванова, И. П. Применение селекционно-генетических параметров в племенной работе с молочным скотом / И. П. Иванова, И. В. Троценко. – Текст: непосредственный // *Вестник КрасГАУ*. – 2019. – № 3 (144). – С. 65–70.

Научное издание

Быкова Ольга Александровна, Костюнина Ольга Васильевна,
Шевкунов Олег Александрович, Лоретц Ольга Геннадьевна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ КОРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Редактор А. В. Ерофеева
Дизайнер-верстальщик А. Ю. Тюменцева

На обложке использовано изображение: Freerik.com

Подписано в печать 08.07.2024. Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Alegreya, Alegreya Sans, Fira Sans. Усл. печ. л. 3,02. Тираж 500 экз. Заказ 15/08

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный аграрный университет». 620075, Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42

Отпечатано в Издательском доме «Ажур»
620075, Екатеринбург, ул. Восточная, 54. Тел.: +7 (343) 350-78-28, +7 (343) 350-78-49. Эл. почта: azhur.ek@mail.ru

Оригинал-макет подготовлен в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Уральский государственный аграрный университет».
620075, Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42