

Post-GWAS-исследование предрасположенности коров разных пород к маститу

М. В. Бытов[✉], Д. Ю. Нохрин, В. Д. Зубарева, А. Г. Исаева, О. В. Соколова

Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

[✉]E-mail: bytovmaks@mail.ru

Аннотация. Воспалительные заболевания молочной железы продолжают оставаться наиболее распространенной проблемой среди коров молочных стад, несмотря на оптимизируемые профилактические меры и схемы лечения. Одним из способов предупреждения развития мастита у коров молочной продуктивности является генетическая селекция наиболее устойчивых к заболеванию особей. Для выявления генетических маркеров, связанных с развитием заболеваний, проводятся полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS). Их результатом являются полиморфные локусы в геноме, чей вклад в развитие заболевания является значительным. Однако для подтверждения достоверности результатов ассоциативных тестов необходимо проводить валидационные post-GWAS-исследования отдельных локусов в независимых выборках. **Целью** данной работы является проведение валидационного post-GWAS-исследования 5 однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития мастита и создание предиктивных моделей развития данного заболевания для тагильской, суксунской и голштинской пород крупного рогатого скота. **Методы.** Генотипирование проведено с использованием наборов TaqMan для ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка и построение моделей риска выполнены с помощью веб-инструмента SNPstats и программного пакета MDR. **В результате** статистического анализа установлено, что отдельные аллели полиморфизмов rs109452259, rs134055603 и rs137396952 предположительно обладают протекторным эффектом по отношению к развитию мастита у тагильской и суксунской пород. Обнаруженная зависимость была более выражена у суксунской породы. Отсутствие статистически значимых ассоциаций при анализе отдельных SNPs для голштинской породы может указывать на региональную генетическую вариабельность данной породы. **Научная новизна** работы состоит в получении новых сведений о степени генетической предрасположенности крупного рогатого скота, в том числе аборигенных исчезающих пород, к маститу по отдельным полиморфизмам. Увеличение количества изучаемых полиморфизмов в межгенном регионе *GC-NPFFR2* для проведения post-GWAS-исследований позволит подтвердить достоверность связи данного локуса с развитием мастита, выявленную в предыдущих полногеномных ассоциативных исследованиях.

Ключевые слова: мастит, post-GWAS, крупный рогатый скот, тагильская порода, суксунская порода, голштинская порода, риск развития заболевания, ассоциативные тесты

Благодарности. Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 22-16-00021 «Изучение ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с ценными физиологическими признаками сельскохозяйственных животных с целью направленной селекции для повышения адаптационного потенциала и долголетия». Авторы выражают благодарность главному специалисту Управления сельского хозяйства и предпринимательства Октябрьского городского округа Пермского края В. М. Абсаликову, генеральному директору ООО «Суксунское» С. А. Пестрикову, директору ООО «Суксунское» Н. П. Суетиной за содействие в проведении научных исследований.

Для цитирования: Бытов М. В., Нохрин Д. Ю., Зубарева В. Д., Исаева А. Г., Соколова О. В. Post-GWAS-исследование предрасположенности коров разных пород к маститу // Аграрный вестник Урала. 2024. Т. 24, № 12. С. 1648–1672. DOI: <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-12-1648-1672>.

Дата поступления статьи: 30.09.2024, **дата рецензирования:** 21.10.2024, **дата принятия:** 13.11.2024.

Post-GWAS study of mastitis susceptibility in cows of different breeds

M. V. Bytov[✉], D. Yu. Nokhrin, V. D. Zubareva, A. G. Isaeva, O. V. Sokolova

Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

[✉]E-mail: bytovmaks@mail.ru

Abstract. Inflammatory diseases of the mammary gland remain the most common problem in dairy cows, despite the development of preventive measures and treatment schemes. One of the ways to prevent the development of mastitis in dairy cows is genetic selection of the most disease-resistant animals. To identify genetic markers associated with a disease, genome-wide association studies (GWAS) are carried out. The result of the studies is polymorphic loci of the genome, the contribution of which to the development of a disease is significant. However, to confirm the reliability of the association results, it is necessary to perform post-GWAS validation studies of individual loci in independent populations. **The purpose** of this study is to conduct a validation post-GWAS study of 5 single nucleotide polymorphisms with the risk of mastitis and to create predictive models for the development of this disease for the Tagil, Suksun and Holstein cattle breeds. **Methods.** Genotyping was carried out using TaqMan real-time PCR kits. Statistical processing and generation of risk models were performed using the SNPstats web tool and the MDR software package. **Results.** Statistical analysis showed that individual alleles of the rs109452259, rs134055603, and rs137396952 polymorphisms presumably have a protective effect on the development of mastitis in the Tagil and Suksun breeds. The observed effect was more pronounced in the Suksun breed. The absence of statistically significant associations in the analysis of individual SNPs for the Holstein breed may indicate regional genetic variability of this breed. **The scientific novelty** of the study consists in obtaining new information about the degree of genetic predisposition of cattle, including aboriginal endangered breeds, to mastitis according to individual polymorphisms. Increasing the number of studied polymorphisms in the intergenic region *GC-NPFFR2* for post-GWAS studies will confirm the reliability of the association of this locus with the development of mastitis, identified in previous genome-wide association studies.

Keywords: mastitis, post-GWAS, cattle, Tagil breed, Suksun breed, Holstein breed, disease susceptibility, association study

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the RSF project No. 22-16-00021 “Study of associations of molecular genetic markers with valuable physiological traits of farm animals for the purpose of targeted selection to increase adaptive potential and longevity.” The authors express their gratitude to the chief specialist of the Department of Agriculture and Entrepreneurship of the Oktyabr’skiy Urban District of Perm Krai V. M. Absalikhov, General Director of Suksunskoe LLC S. A. Pestrikov, Director of Suksunskoye LLC N. P. Suetina for assistance in conducting scientific research.

For citation: Bytov M. V., Nokhrin D. Yu., Zubareva V. D., Isaeva A. G., Sokolova O. V. Post-GWAS study of the predisposition of cows of different breeds to mastitis. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2024; 24 (12): 1648–1672. DOI: <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-12-1648-1672>. (In Russ.)

Date of paper submission: 30.09.2024, **date of review:** 21.10.2024, **date of acceptance:** 13.11.2024.

Постановка проблемы (Introduction)

Мастит – одно из самых распространенных и экономически значимых заболеваний молочного скота как в России, так и в мире. Доля больных животных в стадах составляет 5–36 % [1] и может сильно различаться по странам, регионам, а также в зависимости от сезона года и породы скота. С учетом количества родов и стадии лактации оценки распространения заболевания могут быть увеличены до 49–97 % в расчете на одно животное [2]. На Среднем Урале за последнее десятилетие мастит диагностировали у 27–33 % высокопродуктивных коров [3].

Около 70 % всех финансовых потерь приходится на субклиническую форму мастита и складывается из затрат на выбраковку больных животных и оздоровление стада [4]. Экономические потери от клинического мастита сильно варьируют в хозяйствах [5] и связаны в первую очередь с тратами на лечение больных животных. Хотя этиология мастита может быть разной и включать действие физических, химических или биологических факторов, само заболевание развивается как инфекционный процесс, протекающий в тканях молочной железы. Поэтому первую и очевидную группу мероприятий

по борьбе с маститом составляют методы непосредственного воздействия на возбудителей инфекции. В настоящее время стандартные протоколы лечения мастита у коров предписывают антибиотикотерапию преимущественно препаратами с бактерицидным механизмом действия [6]. Однако, учитывая рост антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов и риски попадания антибиотиков в молоко, также активно разрабатываются и внедряются альтернативные антимикробные соединения [7–10].

Вторая группа мер – профилактическая – направлена на снижение риска развития мастита. Она включает совершенствование санитарных мероприятий, технологий содержания и доения животных, а также вакцинопрофилактику. Последняя позволяет не только снизить заболеваемость коров маститом, но и улучшить качество молока [1]. Так, в племенных хозяйствах Свердловской области в результате вакцинации снижено количество соматических клеток в молоке на 31–62 % (разброс объясняется различиями в содержании и технологии доения) за три года [11].

Третьим (не менее перспективным) направлением борьбы с маститом является геномная селекция [12]. Известно, что наследуемость устойчивости к маститу низка (в ряде исследований коэффициент наследуемости был менее 0,05 [2]) и может отрицательно коррелировать с молочной продуктивностью [13]. В этих условиях геномный анализ способен предоставить селекционерам возможности увеличения частоты благоприятных аллелей в популяции, недоступные для традиционных племенных методов работы. Поиск генетических механизмов и идентификация геномных вариантов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к маститу, в сочетании с вариантами, обуславливающими другие жизненно важные и/или хозяйственно ценные признаки, необходим для разработки программ селекции, позволяющих преодолеть существующую генетическую корреляцию между разными признаками и параллельно улучшить нужные из них. Одним из подходов к получению таких знаний является выявление ассоциаций между перспективными кандидатными однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP), выявленными в ходе полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study, GWAS). В последние годы количество GWAS-исследований в мире стремительно увеличивается, но затрагивает преимущественно животных голштинской породы. Вместе с тем в современных условиях важным становится изучение локальных пород крупного рогатого скота, поскольку они могут являться резервуаром уникальных генетических комбинаций, накопленных в популяциях в ходе отечественной племенной работы. Стоит отметить,

что для подтверждения достоверности результатов ассоциативных тестов необходимо проводить валидационные post-GWAS-исследования отдельных локусов. Существует широкий спектр методов генотипирования для post-GWAS: начиная ПЦР-методами [14], малыми кастомными чипами [15], чипами средней плотности [16–18], секвенированием транскриптома с дальнейшим GWAS [19], нанопоровым секвенированием [20], заканчивая комбинированием чипов разной плотности и результатов полногеномного секвенирования [21].

Целью данной работы являлось изучение связи между рядом полиморфных однонуклеотидных вариаций генома и случаями клинического мастита у трех пород крупного рогатого скота, а также построение генетических моделей риска развития мастита по отдельным SNPs и с учетом их возможного сочетанного действия.

Методология и методы исследования (Methods)

Материалом для исследования стали коровы двух локальных пород уральской селекции: тагильская ($n = 86$) и суксунская ($n = 81$). В качестве варианта сравнения использовали выборку животных голштинской породы ($n = 70$). Несмотря на данные о наличии в генофонде суксунской породы примеси голштинской и красной датской пород [22], а в генофонде тагильской породы – голштинского скота [23], исследования данных пород по-прежнему остаются актуальными с точки зрения как поиска ценных генетических ресурсов устойчивости к заболеваниям, так и генетического разнообразия генофонда крупного рогатого скота РФ. Тагильская и суксунская породы имеют статус исчезающих, что обуславливает размер выборок исследованных животных. Критерием для отнесения животного к группе риска являлось наличие случаев клинического и субклинического мастита в анамнезе. Для диагностики субклинического мастита использовали экспресс-тесты по определению содержания соматических клеток в молоке. Если у животного не были зарегистрированы случаи мастита в течение трех лактаций, а также экспресс-тест показал отрицательный результат, то животное считали устойчивым к маститу. У всех животных проводили отбор крови из хвостовой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА в качестве фиксатора. Экстракция ДНК, измерение ее концентрации, дизайн олигонуклеотидов, постановка ПЦР и интерпретация результатов генотипирования описаны ранее [14]. Имеются исследования о связи мастита с генами *GC* (кодирует витамин D-связывающий белок) и *NPFFR2* (кодирует нейропептид рецептора FF2) [13, 24–26]. Ранее в публикациях полиморфизм гена *NPFFR2* связывали с абнормальной активацией макрофагов при иммунном ответе, а в гене витамин D-связывающего белка – с общими нарушениями в работе иммунной системы [27]. Оба локуса также проявили ас-

социацию с молочной продуктивностью [28], морфологией молочной железы [29] и продуктивным долголетием крупного рогатого скота [30]. На основании анализа литературы (плейотропность и локализация вблизи генов, играющих ключевые роли

в иммунном ответе) для генотипирования были выбраны 5 SNPs, расположенные в 6-й аутосоме в межгенном регионе GC-NPFFR2 и перспективные в отношении мастита (таблица 1).

Таблица 1
Характеристика изученных однонуклеотидных полиморфизмов в межгенном регионе GC-NPFFR2

SNP	Название SNP [31; 32]	Замена	Участие в процессах, QTL	Источник
rs109452259	6_88800322, BovineHD0600024315, BTR-chr6_89986048, LGT-BLACK-ANG01-925863, LGT-HOL01-1103125, MM_6_89986048	AC_000163.1:g.88800322C>A	Мастит, кетоз, легкость отела, продуктивное долголетие, продуктивность	[33; 34]
rs110347054	6_88751491, AX-26651572, BovineHD0600024302, BTA6-88751491, BTR-chr6_89934194, CHR6-89934194, LGT-BLACK-ANG01-925802, LGT-HOL01-1103038, RMC_6_89934194	NC_037333.1:g.87019468G>A	Кетоз	[34]
rs110352004	6_88948552, BovineHD0600024365, BTR-chr6_90077609, LGT-BLACK-ANG01-926198, LGT-HOL01-1103505, R0C_6_90077609	NC_037333.1:g.87213962T>C	Кетоз, продуктивное долголетие	[18; 33; 34]
rs134055603	6_88832335, BovineHD0600024327, LGT-BLACK-ANG01-926044 LGT-HOL01-1103397, MM_6_90016285,	AC_000163.1:g.88832335G>A	Кетоз, продуктивное долголетие, мастит, продуктивность	[13; 18; 34]
rs137396952	BovineHD0600024322, LGT-BLACK-ANG01-925981	AC_000163.1:g.88817457C>T	Кетоз, продуктивное долголетие, мастит, продуктивность	[13; 18; 34]

Таблица 1
Characteristics of the studied single nucleotide polymorphisms in the intergenic region GC-NPFFR2

SNP	SNP name [31; 32]	Polymorphism	Involved in processes, QTL	Source
rs109452259	6_88800322, BovineHD0600024315, BTR-chr6_89986048, LGT-BLACK-ANG01-925863, LGT-HOL01-1103125, MM_6_89986048	AC_000163.1:g.88800322C>A	Mastitis, ketosis, calving ease, productive longevity, productivity	[33; 34]
rs110347054	6_88751491, AX-26651572, BovineHD0600024302, BTA6-88751491, BTR-chr6_89934194, CHR6-89934194, LGT-BLACK-ANG01-925802, LGT-HOL01-1103038, RMC_6_89934194	NC_037333.1:g.87019468G>A	Ketosis	[34]
rs110352004	6_88948552, BovineHD0600024365, BTR-chr6_90077609, LGT-BLACK-ANG01-926198, LGT-HOL01-1103505, R0C_6_90077609	NC_037333.1:g.87213962T>C	Ketosis, productive longevity	[18; 33; 34]
rs134055603	6_88832335, BovineHD0600024327, LGT-BLACK-ANG01-926044 LGT-HOL01-1103397, MM_6_90016285,	AC_000163.1:g.88832335G>A	Ketosis, productive longevity, mastitis, productivity	[13; 18; 34]
rs137396952	BovineHD0600024322, LGT-BLACK-ANG01-925981	AC_000163.1:g.88817457C>T	Ketosis, productive longevity, mastitis, productivity	[13; 18; 34]

Таблица 2
Олигонуклеотиды, использованные для генотипирования
Table 2
Oligonucleotides used for genotyping

SNP SNP	Олигонуклеотид Oligonucleotide sequence	Длина ампликона, п. н. Amplicon length, b. p.
rs109452259	F, GCAAAAACACAATATGCTGGAT	415
	R, AGGTCAAACAATAAACAGTGG	
	Probe1, ROX-CTTGTC+A+A+CTT+C+CA-BHQ2	
	Probe2, FAM-CTTGTC+A+C+CTTCCA-BHQ1	
rs110347054	F, GGAGCTGGGATTGATGCCTAC	226
	R, AAGAAAATCA+CA+CTTCAAAGGATA	
	Probe1, ROX-CCTACTCCCTC+C+A+CTGGGTG-BHQ2	
	Probe2, Cy5-CCTACTCCCTCC+G+CTGGGTG-BHQ2	
rs110352004	F, GTAGGGATT+GAT+GC+CCTTGAA	232
	R, TACAATA+CA+C+CATAT+CTTTTTATCC	
	Probe1, HEX-AA+TA+C+GTAC+AA+CACT+CT+T-BHQ1	
	Probe2, ROX-TA+C+GTAC+GA+CACTCTGT-BHQ2	
rs134055603	F, GACAAGGCTTTTGATAGGTGAAA	316
	R, CAAAGCAACCACACAATGTTG	
	Probe1, HEX-CAT+TT+TCT+T+A+GA+CT+T+CTG-BHQ1	
	Probe2, Cy5-CATTTTCT+T+G+GA+CT+T+CTG-BHQ3	
rs137396952	F, ATGCAGCAGAAACAAGGGTAAA	225
	R, GTACAGCCACTGTGCAACAAC	
	Probe1, HEX-GA+TT+CAGCATG+G+T+G+TCAG-BHQ2	
	Probe2, Cy5-GATT+CAGCATG+G+C+G+TCAG-BHQ3	

Примечание. «+» – обозначение LNA-модификации.
Note. «+» – designation of LNA modification.

Таблица 3
Частота маститов в популяциях крупного рогатого скота трех пород

Порода	Количество животных, гол.	Частота		95 % ДИ
		Абсолютная, гол.	Относительная, %	
Тагильская	78	42	53,8	[42,8; 64,6]
Суксунская	81	24	29,6	[20,5; 40,2]
Голштинская	70	35	50,0	[38,5; 61,5]

Table 3
Mastitis incidence in cattle populations of three breeds

Breed	Number of animals	Incidence		95 % C. I.
		Absolute	Relative, %	
Tagil	78	42	53,8	[42,8; 64,6]
Suksun	81	24	29,6	[20,5; 40,2]
Holstein	70	35	50,0	[38,5; 61,5]

Олигонуклеотиды, использованные для генотипирования животных, представлены в таблице 2.

При анализе данных для трех пород рассчитывали абсолютные (количество животных) и относительные (в %) частоты маститов, последним присваивался 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ), вычисленный методом Джеффриса на

онлайн-ресурсе EpiTools [35]. Сравнение выборок по частотам маститов проводили критерием хи-квадрат Пирсона с расчетом стандартизованных остатков Хабермана (Adjusted Residuals, AR) в программном пакете PAST (version 4.17 [36]). Распределение генотипов проверяли на соответствие распределению Харди – Вайнберга с использованием

точного критерия Холдейна (Haldane's exact test) в пакете HW_TEST (version 1.1 [37]), а для визуализации соотношения генотипов в 3 популяциях строили диаграммы де Финетти в пакете ggtern (version 3.5.0 [38]) для программно-статистической среды R.

Моделирование риска возникновения мастита на основе полученных генетических данных проводили по каждому полиморфному локусу в отдельности и для всех 5 SNPs одновременно. В первом случае в пакете SNPStats [39] оценивали 5 моделей: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная, а в качестве величины эффекта выступало отношение шансов (Odds Ratio, OR) с 95 % ДИ. Во втором случае для учета влияния возможных неаддитивных взаимодействий генов использовали технику снижения многофакторной размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) с получением решающих правил вида «если, то» в пакете MDR (version 3.0.2 [40]). При этом поиск лучших моделей проводили с использованием алгоритма всестороннего поиска, а также на основе графов энтропии информационного анализа. Диагностическую эффективность полученных моделей оценивали по показателям чувствительности и специфичности, надежность – по результатам 10-кратной перекрестной проверки, а статистическую значимость – по критерию хи-квадрат. Во всех случаях статистически значимыми признавали эффекты при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$.

Результаты (Results)

Различия трех популяций по частотам маститов были высоко статистически значимыми: $\chi^2 = 10,87$; $p = 0,004$. Из таблицы 3 видно, что они были обусловлены преимущественно низкой распространенностью маститов среди животных суксунской породы при относительно высокой у тагильской породы, что подтверждают стандартизованные остатки: $AR = -3,26$ ($p = 0,001$) и $AR = 2,13$ ($p = 0,033$) соответственно.

Для оценки возможного вклада изученных генов в риск развития мастита и выявление популяционных различий была проведена серия статистических тестов. На первом этапе оценивали соответствие распределения SNPs закону Харди – Вайнберга. У коров тагильской породы отклонение от равновесного соотношения отмечено по rs109452259 ($p = 0,029$), у суксунской и голштинской – по rs110347054 ($p = 0,013$ и $p = 0,045$). В остальных случаях отклонения не были статистически значимыми ($p = 0,30 \dots 0,82$). Такие отклонения рассматриваются обычно в качестве маркеров возможных ошибок генотипирования, хотя они могут возникать также вследствие множества других причин: действия отбора, изменчивости числа копий гена, инбридинга и субструктурирования популяции [41]. Поскольку породы скота находятся под действием непрекращающегося искусственного

отбора, наиболее вероятной интерпретацией отклонения от равновесного соотношения частот является именно действие отбора. Из диаграмм де Финетти (рис. 1) видно, что во всех трех популяциях SNPs демонстрировалось преобладание мутантных (исторически более молодых) генотипов (M/M) над предковыми (W/W): их метки расположены левее вершины кривой равновесия. Для суксунской породы такой вариант был только 1, для тагильской – 2, а для голштинской – все 5. Это может указывать на более строгий отбор в популяциях голштинов, в результате чего порода сильнее отделилась от предковых комбинаций аллелей.

На втором этапе для каждого из SNPs было проведено моделирование вклада в развитие клинического мастита обычным для кандидатных исследований способом: путем оценки 5 моделей риска [39; 42]. Для трех пород эти модели представлены в таблицах 4–6. Данный этап можно рассматривать как первый этап анализа ассоциаций для поиска перспективных вариантов для последующего моделирования с помощью MDR.

Для тагильской породы связь с риском развития мастита показали 3 SNPs: rs109452259 (доминантная модель, генотипы с аллелем A^* имеют пониженный риск развития мастита), rs134055603 (рецессивная модель, гомозиготное состояние аллеля A^* ассоциировано с увеличением риска) и rs137396952 (доминантная модель, аллель T^* ассоциирован со снижением риска). Для суксунской породы связь с риском развития мастита обнаружили по тем же трем SNPs: rs109452259 (лог-аддитивная модель, с ростом доли аллеля A^* в генотипе риск развития мастита снижается), rs134055603 (лог-аддитивная модель, с ростом доли предкового аллеля G^* в генотипе риск снижается) и rs137396952 (лог-аддитивная модель, с ростом доли аллеля T^* в генотипе риск снижается). Для голштинской породы ассоциации между генотипом и маститом не обнаружено.

Таким образом, у двух пород обнаружена однотипная протекторная роль в отношении развития клинического мастита аллелей для rs109452259 (A^*) и rs137396952 (T^*), которая была более выражена у суксунской породы, поскольку в трендовой лог-аддитивной модели влияние аллеля закладывается сильнее, чем в доминантной. По rs134055603 у двух пород наблюдали противоположное влияние разных аллелей на риск развития мастита.

На третьем этапе было проведено моделирование риска развития мастита с учетом возможного сочетанного действия локусов при помощи MDR. Всесторонний поиск дал несколько тривиальных моделей, в которых проявились уже отмеченные выше SNPs. Более полезным для моделирования оказался информационный анализ (рис. 2).

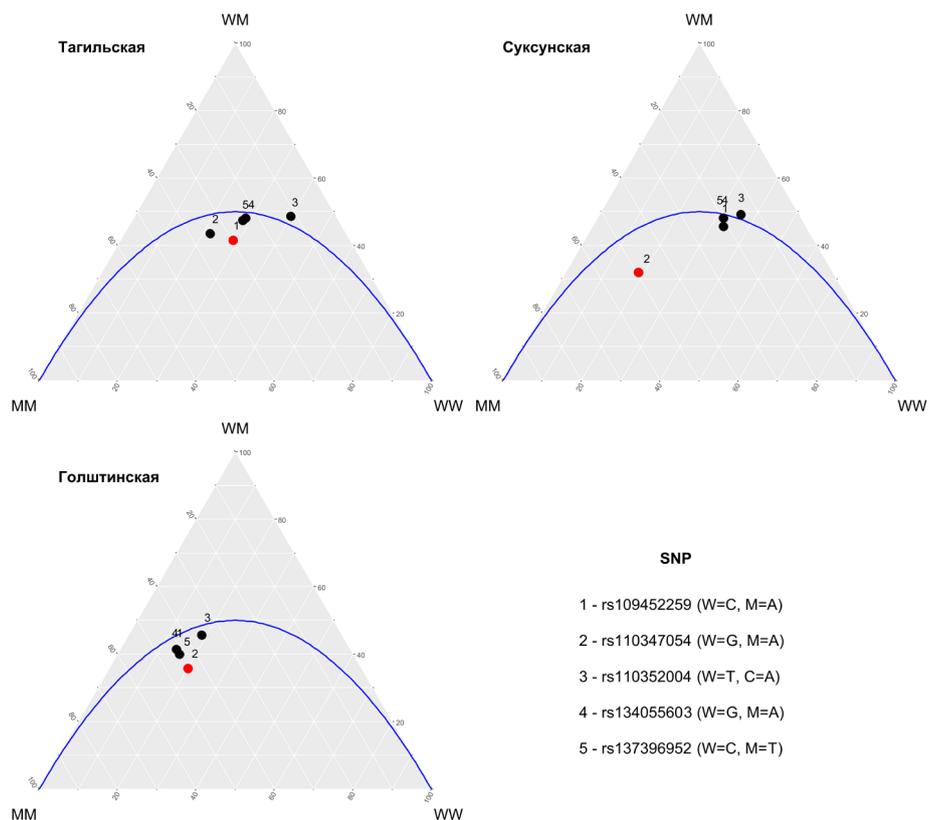


Рис. 1. Соотношение генотипов с предковыми (W) и мутантными (M) аллелями в трёх популяциях коров на диаграммах де Финетти. Синяя кривая – равновесное соотношение по Харди – Вайнбергу; красным отмечены статистически значимые отклонения от равновесия

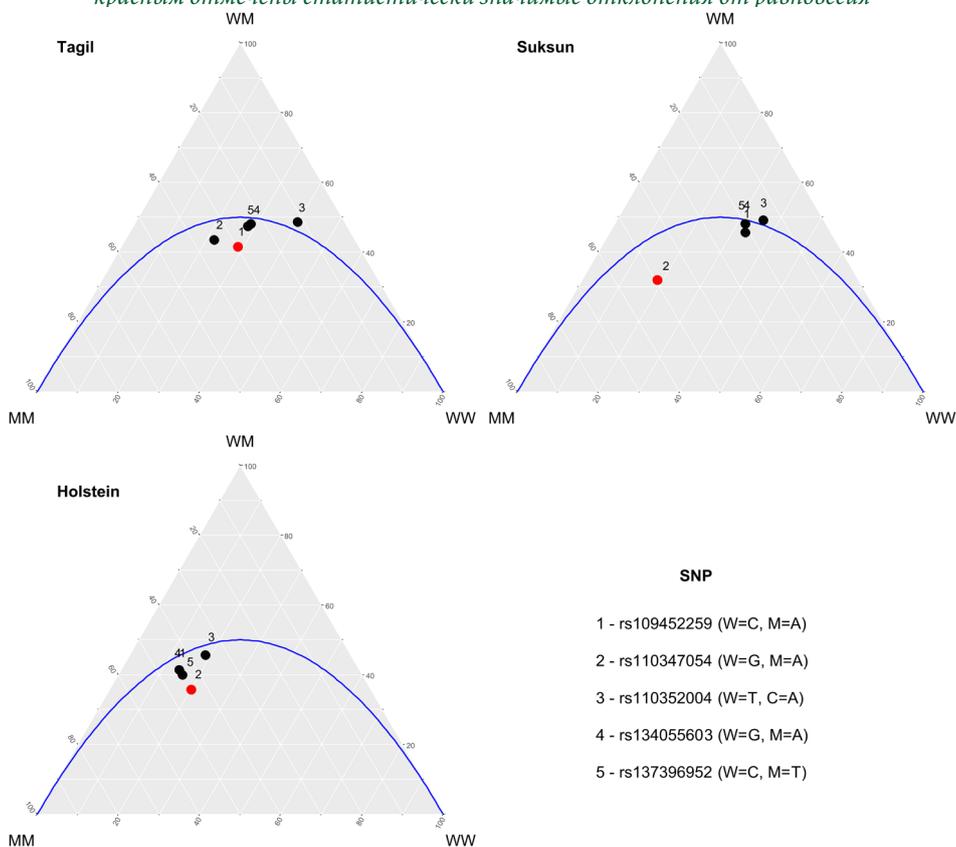


Fig. 1. The ratio of genotypes with ancestral (W) and mutant (M) alleles in three populations of cattle on de Finetti diagrams. The blue curve is the equilibrium ratio according to Hardy – Weinberg; statistically significant deviations from equilibrium are marked in red

Распределение генотипов и модели наследования в популяции скота тагильской породы для риска развития клинического мастита

Модель (информационный критерий Акаике)	Генотип	Группа риска $n = 42$	Группа сравнения $n = 36$	Отношение шансов OR [95 % ДИ]	p
SNP7 / rs109452259 / AC_000163.1:g.88800322C>A					
Кодоминантная (AIC = 107,5)	C/C	16 (38,1 %)	6 (17,1 %)	1	0,099
	C/A	14 (33,3 %)	18 (51,4 %)	0,29 [0,09; 0,94]	
	A/A	12 (28,6 %)	11 (31,4 %)	0,41 [0,12; 1,42]	
Доминантная (AIC = 105,9)	C/C	16 (38,1 %)	6 (17,1 %)	1	0,039
	C/A + A/A	26 (61,9 %)	29 (82,9 %)	0,34 [0,11; 0,99]	
Рецессивная (AIC = 110,0)	C/C + C/A	30 (71,4 %)	24 (68,6 %)	1	0,79
	A/A	12 (28,6 %)	11 (31,4 %)	0,87 [0,33; 2,32]	
Сверхдоминантная (AIC = 107,5)	C/C + A/A	28 (66,7 %)	17 (48,6 %)	1	0,11
	C/A	14 (33,3 %)	18 (51,4 %)	0,47 [0,19; 1,19]	
Лог-аддитивная (AIC = 108,2)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			0,66 [0,36; 1,20]	0,17
SNP4 / rs110347054 / NC_037333.1:g.87019468G>A					
Кодоминантная (AIC = 110,4)	G/G	12 (28,6 %)	5 (13,9 %)	1	0,19
	G/A	15 (35,7 %)	19 (52,8 %)	0,33 [0,09; 1,14]	
	A/A	15 (35,7 %)	12 (33,3 %)	0,52 [0,14; 1,89]	
Доминантная (AIC = 109,1)	G/G	12 (28,6 %)	5 (13,9 %)	1	0,11
	G/A+A/A	30 (71,4 %)	31 (86,1 %)	0,40 [0,13; 1,28]	
Рецессивная (AIC = 111,6)	G/G+G/A	27 (64,3 %)	24 (66,7 %)	1	0,83
	A/A	15 (35,7 %)	12 (33,3 %)	1,11 [0,44; 2,84]	
Сверхдоминантная (AIC = 109,4)	G/G+A/A	27 (64,3 %)	17 (47,2 %)	1	0,13
	G/A	15 (35,7 %)	19 (52,8 %)	0,50 [0,20; 1,23]	
Лог-аддитивная (AIC = 111,4)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			0,80 [0,44; 1,46]	0,46
SNP9 / rs110352004 / NC_037333.1:g.87213962T>C					
Кодоминантная (AIC = 113,2)	T/T	18 (42,9 %)	13 (36,1 %)	1	0,79
	T/C	19 (45,2 %)	19 (52,8 %)	0,72 [0,28; 1,88]	
	C/C	5 (11,9 %)	4 (11,1 %)	0,90 [0,20; 4,03]	
Доминантная (AIC = 111,3)	T/T	18 (42,9 %)	13 (36,1 %)	1	0,54
	T/C+C/C	24 (57,1 %)	23 (63,9 %)	0,75 [0,30; 1,88]	
Рецессивная (AIC = 111,7)	T/T-T/C	37 (88,1 %)	32 (88,9 %)	1	0,91
	C/C	5 (11,9 %)	4 (11,1 %)	1,08 [0,27; 4,37]	
Сверхдоминантная (AIC = 111,2)	T/T+C/C	23 (54,8 %)	17 (47,2 %)	1	0,51
	T/C	19 (45,2 %)	19 (52,8 %)	0,74 [0,30; 1,81]	
Лог-аддитивная (AIC = 111,5)	T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2			0,87 [0,44; 1,72]	0,69
SNP8 / rs134055603 / AC_000163.1:g.88832335G>A					
Кодоминантная (AIC = 106,7)	G/G	10 (23,8 %)	12 (34,3 %)	1	0,065
	G/A	18 (42,9 %)	19 (54,3 %)	1,14 [0,39; 3,28]	
	A/A	14 (33,3 %)	4 (11,4 %)	4,20 [1,04; 16,9]	
Доминантная (AIC = 109,1)	G/G	10 (23,8 %)	12 (34,3 %)	1	0,31
	G/A+A/A	32 (76,2 %)	23 (65,7 %)	1,67 [0,62; 4,52]	
Рецессивная (AIC = 104,7)	G/G+G/A	28 (66,7 %)	31 (88,6 %)	1	0,020
	A/A	14 (33,3 %)	4 (11,4 %)	3,87 [1,14; 13,2]	

Сверхдоминантная (AIC = 109,1)	G/G+A/A	24 (57,1 %)	16 (45,7 %)	1	0,32
	G/A	18 (42,9 %)	19 (54,3 %)	0,63 [0,26; 1,56]	
Лог-аддитивная (AIC = 106,2)	G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2			1,91 [0,99; 3,70]	0,047
SNP1 / rs137396952 / AC 000163.1:g.88817457C>T					
Кодоминантная (AIC = 108,9)	C/C	16 (38,1 %)	6 (16,7 %)	1	0,093
	C/T	18 (42,9 %)	19 (52,8 %)	0,36 [0,11; 1,11]	
	T/T	8 (19,1 %)	11 (30,6 %)	0,27 [0,07; 1,01]	
Доминантная (AIC = 107,1)	C/C	16 (38,1 %)	6 (16,7 %)	1	0,033
	C/T+T/T	26 (61,9 %)	30 (83,3 %)	0,33 [0,11; 0,95]	
Рецессивная (AIC = 110,3)	C/C+C/T	34 (81 %)	25 (69,4 %)	1	0,24
	T/T	8 (19,1 %)	11 (30,6 %)	0,53 [0,19; 1,52]	
Сверхдоминантная (AIC = 110,9)	C/C+T/T	24 (57,1 %)	17 (47,2 %)	1	0,38
	C/T	18 (42,9 %)	19 (52,8 %)	0,67 [0,27; 1,64]	
Лог-аддитивная (AIC = 107,6)	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			0,52 [0,27; 1,00]	0,043

Примечание. Здесь и далее жирным шрифтом выделены эффекты с $p \leq 0,10$. Для тагильской породы выборка по rs109452259 (SNP7) и rs134055603 (SNP8) составила $n = 35$.

Table 4
Genotype distribution and inheritance patterns in the Tagil cattle population for the risk of developing clinical mastitis

Model (Akaike information criterion)	Genotype	Risk group $n = 42$	Control group $n = 36$	Odds Ratio [95 % C. I.]	P
SNP7 / rs109452259 / AC 000163.1:g.88800322C>A					
Codominant (AIC = 107.5)	C/C	16 (38.1 %)	6 (17.1 %)	1	0.099
	C/A	14 (33.3 %)	18 (51.4 %)	0.29 [0.09; 0.94]	
	A/A	12 (28.6 %)	11 (31.4 %)	0.41 [0.12; 1.42]	
Dominant (AIC = 105.9)	C/C	16 (38.1 %)	6 (17.1 %)	1	0.039
	C/A+A/A	26 (61.9 %)	29 (82.9 %)	0.34 [0.11; 0.99]	
Recessive (AIC = 110.0)	C/C+C/A	30 (71.4 %)	24 (68.6 %)	1	0.79
	A/A	12 (28.6 %)	11 (31.4 %)	0.87 [0.33; 2.32]	
Overdominant (AIC = 107.5)	C/C+A/A	28 (66.7 %)	17 (48.6 %)	1	0.11
	C/A	14 (33.3 %)	18 (51.4 %)	0.47 [0.19; 1.19]	
Log-additive (AIC = 108.2)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			0.66 [0.36; 1.20]	0.17
SNP4 / rs110347054 / NC 037333.1:g.87019468G>A					
Codominant (AIC = 110.4)	G/G	12 (28.6 %)	5 (13.9 %)	1	0.19
	G/A	15 (35.7 %)	19 (52.8 %)	0.33 [0.09; 1.14]	
	A/A	15 (35.7 %)	12 (33.3 %)	0.52 [0.14; 1.89]	
Dominant (AIC = 109.1)	G/G	12 (28.6 %)	5 (13.9 %)	1	0.11
	G/A+A/A	30 (71.4 %)	31 (86.1 %)	0.40 [0.13; 1.28]	
Recessive (AIC = 111.6)	G/G+G/A	27 (64.3 %)	24 (66.7 %)	1	0.83
	A/A	15 (35.7 %)	12 (33.3 %)	1.11 [0.44; 2.84]	
Overdominant (AIC = 109.4)	G/G+A/A	27 (64.3 %)	17 (47.2 %)	1	0.13
	G/A	15 (35.7 %)	19 (52.8 %)	0.50 [0.20; 1.23]	
Log-additive (AIC = 111.4)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			0.80 [0.44; 1.46]	0.46
SNP9 / rs110352004 / NC 037333.1:g.87213962T>C					
Codominant (AIC = 113.2)	T/T	18 (42.9 %)	13 (36.1 %)	1	0.79
	T/C	19 (45.2 %)	19 (52.8 %)	0.72 [0.28; 1.88]	
	C/C	5 (11.9 %)	4 (11.1 %)	0.90 [0.20; 4.03]	
Dominant (AIC = 111.3)	T/T	18 (42.9 %)	13 (36.1 %)	1	0.54
	T/C+C/C	24 (57.1 %)	23 (63.9 %)	0.75 [0.30; 1.88]	

Recessive (AIC = 111.7)	T/T-T/C	37 (88.1 %)	32 (88.9 %)	1	0.91
	C/C	5 (11.9 %)	4 (11.1 %)	1.08 [0.27; 4.37]	
Overdominant (AIC = 111.2)	T/T+C/C	23 (54.8 %)	17 (47.2 %)	1	0.51
	T/C	19 (45.2 %)	19 (52.8 %)	0.74 [0.30; 1.81]	
Log-additive (AIC = 111.5)	T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2			0.87 [0.44; 1.72]	0.69
SNP8 / rs134055603 / AC 000163.1:g.88832335G>A					
Codominant (AIC = 106.7)	G/G	10 (23.8 %)	12 (34.3 %)	1	0.065
	G/A	18 (42.9 %)	19 (54.3 %)	1.14 [0.39; 3.28]	
	A/A	14 (33.3 %)	4 (11.4 %)	4.20 [1.04; 16.9]	
Dominant (AIC = 109.1)	G/G	10 (23.8 %)	12 (34.3 %)	1	0.31
	G/A+A/A	32 (76.2 %)	23 (65.7 %)	1.67 [0.62; 4.52]	
Recessive (AIC = 104.7)	G/G+G/A	28 (66.7 %)	31 (88.6 %)	1	0.020
	A/A	14 (33.3 %)	4 (11.4 %)	3.87 [1.14; 13.2]	
Overdominant (AIC = 109.1)	G/G+A/A	24 (57.1 %)	16 (45.7 %)	1	0.32
	G/A	18 (42.9 %)	19 (54.3 %)	0.63 [0.26; 1.56]	
Log-additive (AIC = 106.2)	G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2			1.91 [0.99; 3.70]	0.047
SNP1 / rs137396952 / AC 000163.1:g.88817457C>T					
Codominant (AIC = 108.9)	C/C	16 (38.1 %)	6 (16.7 %)	1	0.093
	C/T	18 (42.9 %)	19 (52.8 %)	0.36 [0.11; 1.11]	
	T/T	8 (19.1 %)	11 (30.6 %)	0.27 [0.07; 1.01]	
Dominant (AIC = 107.1)	C/C	16 (38.1 %)	6 (16.7 %)	1	0.033
	C/T+T/T	26 (61.9 %)	30 (83.3 %)	0.33 [0.11; 0.95]	
Recessive (AIC = 110.3)	C/C+C/T	34 (81 %)	25 (69.4 %)	1	0.24
	T/T	8 (19.1 %)	11 (30.6 %)	0.53 [0.19; 1.52]	
Overdominant (AIC = 110.9)	C/C+T/T	24 (57.1 %)	17 (47.2 %)	1	0.38
	C/T	18 (42.9 %)	19 (52.8 %)	0.67 [0.27; 1.64]	
Log-additive (AIC = 107.6)	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			0.52 [0.27; 1.00]	0.043

Note. From here on, effects with $p \leq 0.10$ are in bold. For the Tagil breed, the sample for rs109452259 (SNP7) and rs134055603 (SNP8) was $n = 35$.

Таблица 5

Распределение генотипов и модели наследования в популяции крупного рогатого скота суксунской породы для риска развития клинического мастита

Модель (информационный критерий Акайке)	Генотип	Группа риска $n = 24$	Группа сравнения $n = 57$	Отношение шансов OR [95 % ДИ]	p
SNP7 / rs109452259 / AC 000163.1:g.88800322C>A					
Кодоминантная (AIC = 98,6)	C/C	12 (50,0 %)	15 (26,3 %)	1	0,054
	C/A	10 (41,7 %)	27 (47,4 %)	0,46 [0,16; 1,32]	
	A/A	2 (8,3 %)	15 (26,3 %)	0,17 [0,03; 0,88]	
Доминантная (AIC = 98,3)	C/C	12 (50,0 %)	15 (26,3 %)	1	0,042
	C/A+A/A	12 (50,0 %)	42 (73,7 %)	0,36 [0,13; 0,96]	
Рецессивная (AIC = 98,7)	C/C+C/A	22 (91,7 %)	42 (73,7 %)	1	0,052
	A/A	2 (8,3 %)	15 (26,3 %)	0,25 [0,05; 1,21]	
Сверхдоминантная (AIC = 102,2)	C/C+A/A	14 (58,3 %)	30 (52,6 %)	1	0,64
	C/A	10 (41,7 %)	27 (47,4 %)	0,79 [0,30; 2,08]	
Лог-аддитивная (AIC = 96,6)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			0,42 [0,20; 0,88]	0,016
SNP4 / rs110347054 / NC 037333.1:g.87019468G>A					
Кодоминантная (AIC = 103,6)	G/G	3 (12,5 %)	12 (21,1 %)	1	0,64
	G/A	8 (33,3 %)	18 (31,6 %)	1,78 [0,39; 8,09]	
	A/A	13 (54,2 %)	27 (47,4 %)	1,93 [0,46; 8,03]	
Доминантная (AIC = 101,6)	G/G	3 (12,5 %)	12 (21,1 %)	1	0,35
	G/A+A/A	21 (87,5 %)	45 (79 %)	1,87 [0,48; 7,32]	

Рецессивная (AIC = 102,1)	G/G+G/A	11 (45,8 %)	30 (52,6 %)	1	0,58
	A/A	13 (54,2 %)	27 (47,4 %)	1,31 [0,50; 3,42]	
Сверхдоминантная (AIC = 102,4)	G/G+A/A	16 (66,7 %)	39 (68,4 %)	1	0,88
	G/A	8 (33,3 %)	18 (31,6 %)	1,08 [0,39; 2,99]	
Лог-аддитивная (AIC = 101,8)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			1,31 [0,69; 2,51]	0,40
SNP9 / rs110352004 / NC_037333.1:g.87213962T>C					
Кодоминантная (AIC = 102,6)	T/T	9 (37,5 %)	16 (28,1 %)	1	0,40
	T/C	10 (41,7 %)	33 (57,9 %)	0,54 [0,18; 1,59]	
	C/C	5 (20,8 %)	8 (14 %)	1,11 [0,28; 4,43]	
Доминантная (AIC = 101,8)	T/T	9 (37,5 %)	16 (28,1 %)	1	0,41
	T/C+C/C	15 (62,5 %)	41 (71,9 %)	0,65 [0,24; 1,78]	
Рецессивная (AIC = 101,9)	T/T-T/C	19 (79,2 %)	49 (86 %)	1	0,46
	C/C	5 (20,8 %)	8 (14 %)	1,61 [0,47; 5,55]	
Сверхдоминантная (AIC = 100,7)	T/T+C/C	14 (58,3 %)	24 (42,1 %)	1	0,18
	T/C	10 (41,7 %)	33 (57,9 %)	0,52 [0,20; 1,37]	
Лог-аддитивная (AIC = 102,4)	T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2			0,94 [0,46; 1,93]	0,87
SNP8 / rs134055603 / AC_000163.1:g.88832335G>A					
Кодоминантная (AIC = 99,9)	G/G	11 (45,8 %)	15 (26,3 %)	1	0,10
	G/A	11 (45,8 %)	28 (49,1 %)	0,54 [0,19; 1,52]	
	A/A	2 (8,3 %)	14 (24,6 %)	0,19 [0,04; 1,04]	
Доминантная (AIC = 99,6)	G/G	11 (45,8 %)	15 (26,3 %)	1	0,090
	G/A+A/A	13 (54,2 %)	42 (73,7 %)	0,42 [0,16; 1,14]	
Рецессивная (AIC = 99,3)	G/G+G/A	22 (91,7 %)	43 (75,4 %)	1	0,074
	A/A	2 (8,3 %)	14 (24,6 %)	0,28 [0,06; 1,34]	
Сверхдоминантная (AIC = 102,4)	G/G+A/A	13 (54,2 %)	29 (50,9 %)	1	0,79
	G/A	11 (45,8 %)	28 (49,1 %)	0,88 [0,34; 2,28]	
Лог-аддитивная (AIC = 98,0)	G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2			0,47 [0,23; 0,98]	0,035
SNP1 / rs137396952 / AC_000163.1:g.88817457C>T					
Кодоминантная (AIC = 99,9)	C/C	11 (45,8 %)	15 (26,3 %)	1	0,10
	C/T	11 (45,8 %)	28 (49,1 %)	0,54 [0,19; 1,52]	
	T/T	2 (8,3 %)	14 (24,6 %)	0,19 [0,04; 1,04]	
Доминантная (AIC = 99,6)	C/C	11 (45,8 %)	15 (26,3 %)	1	0,090
	C/T+T/T	13 (54,2 %)	42 (73,7 %)	0,42 [0,16; 1,14]	
Рецессивная (AIC = 99,3)	C/C+C/T	22 (91,7 %)	43 (75,4 %)	1	0,074
	T/T	2 (8,3 %)	14 (24,6 %)	0,28 [0,06; 1,34]	
Сверхдоминантная (AIC = 102,4)	C/C+T/T	13 (54,2 %)	29 (50,9 %)	1	0,79
	C/T	11 (45,8 %)	28 (49,1 %)	0,88 [0,34; 2,28]	
Лог-аддитивная (AIC = 98,0)	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			0,47 [0,23; 0,98]	0,035

Table 5
Genotype distribution and inheritance patterns in the Suksun cattle population for the risk of developing clinical mastitis

Model (Akaike information criterion)	Genotype	Risk group n = 24	Control group n = 57	Odds Ration [95 % C.I.]	P
SNP7 / rs109452259 / AC_000163.1:g.88800322C>A					
Codominant (AIC = 98,6)	C/C	12 (50.0 %)	15 (26.3 %)	1	0,054
	C/A	10 (41.7 %)	27 (47.4 %)	0.46 [0.16; 1.32]	
	A/A	2 (8.3 %)	15 (26.3 %)	0.17 [0.03; 0.88]	
Dominant (AIC = 98,3)	C/C	12 (50.0 %)	15 (26.3 %)	1	0,042
	C/A+A/A	12 (50.0 %)	42 (73.7 %)	0.36 [0.13; 0.96]	

Recessive (AIC = 98.7)	C/C+C/A	22 (91.7 %)	42 (73.7 %)	1	0.052
	A/A	2 (8.3 %)	15 (26.3 %)	0.25 [0.05; 1.21]	
Overdominant (AIC = 102.2)	C/C+A/A	14 (58.3 %)	30 (52.6 %)	1	0.64
	C/A	10 (41.7 %)	27 (47.4 %)	0.79 [0.30; 2.08]	
Log-additive (AIC = 96.6)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			0.42 [0.20; 0.88]	0.016
SNP4 / rs110347054 / NC_037333.1:g.87019468G>A					
Codominant (AIC = 103.6)	G/G	3 (12.5 %)	12 (21.1 %)	1	0.64
	G/A	8 (33.3 %)	18 (31.6 %)	1.78 [0.39; 8.09]	
	A/A	13 (54.2 %)	27 (47.4 %)	1.93 [0.46; 8.03]	
Dominant (AIC = 101.6)	G/G	3 (12.5 %)	12 (21.1 %)	1	0.35
	G/A+A/A	21 (87.5 %)	45 (79 %)	1.87 [0.48; 7.32]	
Recessive (AIC = 102.1)	G/G+G/A	11 (45.8 %)	30 (52.6 %)	1	0.58
	A/A	13 (54.2 %)	27 (47.4 %)	1.31 [0.50; 3.42]	
Overdominant (AIC = 102.4)	G/G+A/A	16 (66.7 %)	39 (68.4 %)	1	0.88
	G/A	8 (33.3 %)	18 (31.6 %)	1.08 [0.39; 2.99]	
Log-additive (AIC = 101.8)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			1,31 [0.69; 2.51]	0.40
SNP9 / rs110352004 / NC_037333.1:g.87213962T>C					
Codominant (AIC = 102.6)	T/T	9 (37.5 %)	16 (28.1 %)	1	0.40
	T/C	10 (41.7 %)	33 (57.9 %)	0.54 [0.18; 1.59]	
	C/C	5 (20.8 %)	8 (14 %)	1.11 [0.28; 4.43]	
Dominant (AIC = 101.8)	T/T	9 (37.5 %)	16 (28.1 %)	1	0.41
	T/C+C/C	15 (62.5 %)	41 (71.9 %)	0.65 [0.24; 1.78]	
Recessive (AIC = 101.9)	T/T-T/C	19 (79.2 %)	49 (86 %)	1	0.46
	C/C	5 (20.8 %)	8 (14 %)	1.61 [0.47; 5.55]	
Overdominant (AIC = 100.7)	T/T+C/C	14 (58.3 %)	24 (42.1 %)	1	0.18
	T/C	10 (41.7 %)	33 (57.9 %)	0.52 [0.20; 1.37]	
Log-additive (AIC = 102.4)	T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2			0.94 [0.46; 1.93]	0.87
SNP8 / rs134055603 / AC_000163.1:g.88832335G>A					
Codominant (AIC = 99.9)	G/G	11 (45.8 %)	15 (26.3 %)	1	0.10
	G/A	11 (45.8 %)	28 (49.1 %)	0.54 [0.19; 1.52]	
	A/A	2 (8.3 %)	14 (24.6 %)	0.19 [0.04; 1.04]	
Dominant (AIC = 99.6)	G/G	11 (45.8 %)	15 (26.3 %)	1	0.090
	G/A+A/A	13 (54.2 %)	42 (73.7 %)	0.42 [0.16; 1.14]	
Recessive (AIC = 99.3)	G/G+G/A	22 (91.7 %)	43 (75.4 %)	1	0.074
	A/A	2 (8.3 %)	14 (24.6 %)	0.28 [0.06; 1.34]	
Overdominant (AIC = 102.4)	G/G+A/A	13 (54.2 %)	29 (50.9 %)	1	0.79
	G/A	11 (45.8 %)	28 (49.1 %)	0.88 [0.34; 2.28]	
Log-additive (AIC = 98.0)	G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2			0.47 [0.23; 0.98]	0.035
SNP1 / rs137396952 / AC_000163.1:g.88817457C>T					
Codominant (AIC = 99.9)	C/C	11 (45.8 %)	15 (26.3 %)	1	0.10
	C/T	11 (45.8 %)	28 (49.1 %)	0.54 [0.19; 1.52]	
	T/T	2 (8.3 %)	14 (24.6 %)	0.19 [0.04; 1.04]	
Dominant (AIC = 99.6)	C/C	11 (45.8 %)	15 (26.3 %)	1	0.090
	C/T+T/T	13 (54.2 %)	42 (73.7 %)	0.42 [0.16; 1.14]	
Recessive (AIC = 99.3)	C/C+C/T	22 (91.7 %)	43 (75.4 %)	1	0.074
	T/T	2 (8.3 %)	14 (24.6 %)	0.28 [0.06; 1.34]	
Overdominant (AIC = 102.4)	C/C+T/T	13 (54.2 %)	29 (50.9 %)	1	0.79
	C/T	11 (45.8 %)	28 (49.1 %)	0.88 [0.34; 2.28]	
Log-additive (AIC = 98.0)	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			0,47 [0.23; 0.98]	0.035

Таблица 6

Распределение аллелей, генотипов и модели наследования в популяции крупного рогатого скота голштинской породы для риска развития клинического мастита

Биология и биотехнологии

Модель (информационный критерий Акаике)	Генотип	Группа риска <i>n</i> = 35	Группа сравнения <i>n</i> = 35	Отношение шансов <i>OR</i> [95 % ДИ]	<i>p</i>
SNP7 / rs109452259 / AC_000163.1:g.88800322C>A					
Кодоминантная (AIC = 102,6)	C/C	4 (11,4 %)	6 (17,1 %)	1	0,79
	C/A	15 (42,9 %)	14 (40,0 %)	1,61 [0,37; 6,92]	
	A/A	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,60 [0,38; 6,81]	
Доминантная (AIC = 100,6)	C/C	4 (11,4 %)	6 (17,1 %)	1	0,49
	C/A+A/A	31 (88,6 %)	29 (82,9 %)	1,60 [0,41; 6,26]	
Рецессивная (AIC = 101,0)	C/C+C/A	19 (54,3 %)	20 (57,1 %)	1	0,81
	A/A	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,12 [0,44; 2,88]	
Сверхдоминантная (AIC = 101,0)	C/C+A/A	20 (57,1 %)	21 (60,0 %)	1	0,81
	C/A	15 (42,9 %)	14 (40,0 %)	1,12 [0,43; 2,91]	
Лог-аддитивная (AIC = 100,8)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			1,19 [0,61; 2,32]	0,61
SNP4 / rs110347054 / NC_037333.1:g.87019468G>A					
Кодоминантная (AIC = 101,2)	G/G	7 (20 %)	7 (20 %)	1	0,4
	G/A	10 (28,6 %)	15 (42,9 %)	0,67 [0,18; 2,49]	
	A/A	18 (51,4 %)	13 (37,1 %)	1,38 [0,39; 4,92]	
Доминантная (AIC = 101,0)	G/G	7 (20 %)	7 (20 %)	1	> 0,99
	G/A+A/A	28 (80 %)	28 (80 %)	1,00 [0,31; 3,23]	
Рецессивная (AIC = 99,6)	G/G+G/A	17 (48,6 %)	22 (62,9 %)	1	0,23
	A/A	18 (51,4 %)	13 (37,1 %)	1,79 [0,69; 4,65]	
Сверхдоминантная (AIC = 99,5)	G/G+A/A	25 (71,4 %)	20 (57,1 %)	1	0,21
	G/A	10 (28,6 %)	15 (42,9 %)	0,53 [0,20; 1,44]	
Лог-аддитивная (AIC = 100,4)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			1,28 [0,69; 2,37]	0,43
SNP9 / rs110352004 / NC_037333.1:g.87213962T>C					
Кодоминантная (AIC = 102,1)	T/T	6 (17,1 %)	7 (20 %)	1	0,63
	T/C	18 (51,4 %)	14 (40 %)	1,50 [0,41; 5,48]	
	C/C	11 (31,4 %)	14 (40 %)	0,92 [0,24; 3,52]	
Доминантная (AIC = 100,9)	T/T	6 (17,1 %)	7 (20 %)	1	0,76
	T/C+C/C	29 (82,9 %)	28 (80 %)	1,21 [0,36; 4,04]	
Рецессивная (AIC = 100,5)	T/T-T/C	24 (68,6 %)	21 (60 %)	1	0,45
	C/C	11 (31,4 %)	14 (40 %)	0,69 [0,26; 1,84]	
Сверхдоминантная (AIC = 100,1)	T/T+C/C	17 (48,6 %)	21 (60 %)	1	0,34
	T/C	18 (51,4 %)	14 (40 %)	1,59 [0,62; 4,09]	
Лог-аддитивная (AIC = 100,9)	T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2			0,89 [0,46; 1,72]	0,74
SNP8 / rs134055603 / AC_000163.1:g.88832335G>A					
Кодоминантная (AIC = 102,6)	G/G	4 (11,4 %)	6 (17,1 %)	1	0,79
	G/A	15 (42,9 %)	14 (40,0 %)	1,61 [0,37; 6,92]	
	A/A	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,60 [0,38; 6,81]	
Доминантная (AIC = 100,6)	G/G	4 (11,4 %)	6 (17,1 %)	1	0,49
	G/A+A/A	31 (88,6 %)	29 (82,9 %)	1,60 [0,41; 6,26]	
Рецессивная (AIC = 101,0)	G/G+G/A	19 (54,3 %)	20 (57,1 %)	1	0,81
	A/A	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,12 [0,44; 2,88]	
Сверхдоминантная (AIC = 101,0)	G/G+A/A	20 (57,1 %)	21 (60,0 %)	1	0,81
	G/A	15 (42,9 %)	14 (40,0 %)	1,12 [0,43; 2,91]	
Лог-аддитивная (AIC = 100,8)	G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2			1,19 [0,61; 2,32]	0,61

SNP1 / rs137396952 / AC 000163.1:g.88817457C>T					
Кодоминантная (AIC = 102,0)	C/C	4 (11,4 %)	7 (20,0 %)	1	0,61
	C/T	15 (42,9 %)	13 (37,1 %)	2,02 [0,48; 8,48]	
	T/T	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,87 [0,45; 7,69]	
Доминантная (AIC = 100,1)	C/C	4 (11,4 %)	7 (20,0 %)	1	0,32
	C/T+T/T	31 (88,6 %)	28 (80,0 %)	1,94 [0,51; 7,73]	
Рецессивная (AIC = 101,0)	C/C+C/T	19 (54,3 %)	20 (57,1 %)	1	0,81
	T/T	16 (45,7 %)	15 (42,9 %)	1,12 [0,44; 2,88]	
Сверхдоминантная (AIC = 100,8)	C/C+T/T	20 (57,1 %)	22 (62,9 %)	1	0,63
	C/T	15 (42,9 %)	13 (37,1 %)	1,27 [0,49; 3,31]	
Лог-аддитивная (AIC = 100,6)	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			1,25 [0,65; 2,40]	0,51

Table 6
Genotype distribution and inheritance patterns in the Holstein cattle population
for the risk of developing clinical mastitis

Model (Akaike information criterion)	Genotype	Risk group n = 35	Control group n = 35	Odds Ratio [95 % C.I.]	P
SNP7 / rs109452259 / AC 000163.1:g.88800322C>A					
Codominant (AIC = 102.6)	C/C	4 (11.4 %)	6 (17.1 %)	1	0.79
	C/A	15 (42.9 %)	14 (40.0 %)	1.61 [0.37; 6.92]	
	A/A	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.60 [0.38; 6.81]	
Dominant (AIC = 100.6)	C/C	4 (11.4 %)	6 (17.1 %)	1	0.49
	C/A+A/A	31 (88.6 %)	29 (82.9 %)	1.60 [0.41; 6.26]	
Recessive (AIC = 101.0)	C/C+C/A	19 (54.3 %)	20 (57.1 %)	1	0.81
	A/A	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.12 [0.44; 2.88]	
Overdominant (AIC = 101.0)	C/C+A/A	20 (57.1 %)	21 (60.0 %)	1	0.81
	C/A	15 (42.9 %)	14 (40.0 %)	1.12 [0.43; 2.91]	
Log-additive (AIC = 100.8)	C/C = 0; C/A = 1; A/A = 2			1.19 [0.61; 2.32]	0.61
SNP4 / rs110347054 / NC 037333.1:g.87019468G>A					
Codominant (AIC = 101.2)	G/G	7 (20 %)	7 (20 %)	1	0.4
	G/A	10 (28.6 %)	15 (42.9 %)	0.67 [0.18; 2.49]	
	A/A	18 (51.4 %)	13 (37.1 %)	1.38 [0.39; 4.92]	
Dominant (AIC = 101.0)	G/G	7 (20 %)	7 (20 %)	1	> 0.99
	G/A+A/A	28 (80 %)	28 (80 %)	1.00 [0.31; 3.23]	
Recessive (AIC = 99.6)	G/G+G/A	17 (48.6 %)	22 (62.9 %)	1	0.23
	A/A	18 (51.4 %)	13 (37.1 %)	1.79 [0.69; 4.65]	
Overdominant (AIC = 99.5)	G/G+A/A	25 (71.4 %)	20 (57.1 %)	1	0.21
	G/A	10 (28.6 %)	15 (42.9 %)	0.53 [0.20; 1.44]	
Log-additive (AIC = 100.4)	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			1.28 [0.69; 2.37]	0.43
SNP9 / rs110352004 / NC 037333.1:g.87213962T>C					
Codominant (AIC = 102.1)	T/T	6 (17.1 %)	7 (20 %)	1	0.63
	T/C	18 (51.4 %)	14 (40 %)	1.50 [0.41; 5.48]	
	C/C	11 (31.4 %)	14 (40 %)	0.92 [0.24; 3.52]	
Dominant (AIC = 100.9)	T/T	6 (17.1 %)	7 (20 %)	1	0.76
	T/C+C/C	29 (82.9 %)	28 (80 %)	1.21 [0.36; 4.04]	
Recessive (AIC = 100.5)	T/T-T/C	24 (68.6 %)	21 (60 %)	1	0.45
	C/C	11 (31.4 %)	14 (40 %)	0.69 [0.26; 1.84]	
Overdominant (AIC = 100.1)	T/T+C/C	17 (48.6 %)	21 (60 %)	1	0.34
	T/C	18 (51.4 %)	14 (40 %)	1.59 [0.62; 4.09]	

<i>Log-additive</i> (AIC = 100.9)	$T/T = 0; T/C = 1; C/C = 2$			0.89 [0.46; 1.72]	0.74
<i>SNP8 / rs134055603 / AC 000163.1:g.88832335G>A</i>					
<i>Codominant</i> (AIC = 102.6)	G/G	4 (11.4 %)	6 (17.1 %)	1	0.79
	G/A	15 (42.9 %)	14 (40.0 %)	1.61 [0.37; 6.92]	
	A/A	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.60 [0.38; 6.81]	
<i>Dominant</i> (AIC = 100.6)	G/G	4 (11.4 %)	6 (17.1 %)	1	0.49
	G/A+A/A	31 (88.6 %)	29 (82.9 %)	1.60 [0.41; 6.26]	
<i>Recessive</i> (AIC = 101.0)	G/G+G/A	19 (54.3 %)	20 (57.1 %)	1	0.81
	A/A	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.12 [0.44; 2.88]	
<i>Overdominant</i> (AIC = 101.0)	G/G+A/A	20 (57.1 %)	21 (60.0 %)	1	0.81
	G/A	15 (42.9 %)	14 (40.0 %)	1.12 [0.43; 2.91]	
<i>Log-additive</i> (AIC = 100.8)	$G/G = 0; G/A = 1; G/G = 2$			1.19 [0.61; 2.32]	0.61
<i>SNP1 / rs137396952 / AC 000163.1:g.88817457C>T</i>					
<i>Codominant</i> (AIC = 102.0)	C/C	4 (11.4 %)	7 (20.0 %)	1	0.61
	C/T	15 (42.9 %)	13 (37.1 %)	2.02 [0.48; 8.48]	
	T/T	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.87 [0.45; 7.69]	
<i>Dominant</i> (AIC = 100.1)	C/C	4 (11.4 %)	7 (20.0 %)	1	0.32
	C/T+T/T	31 (88.6 %)	28 (80.0 %)	1.94 [0.51; 7.73]	
<i>Recessive</i> (AIC = 101.0)	C/C+C/T	19 (54.3 %)	20 (57.1 %)	1	0.81
	T/T	16 (45.7 %)	15 (42.9 %)	1.12 [0.44; 2.88]	
<i>Overdominant</i> (AIC = 100.8)	C/C+T/T	20 (57.1 %)	22 (62.9 %)	1	0.63
	C/T	15 (42.9 %)	13 (37.1 %)	1.27 [0.49; 3.31]	
<i>Log-additive</i> (AIC = 100.6)	$C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2$			1.25 [0.65; 2.40]	0.51

Рассмотрим логику построения модели на примере информационного анализа связи генотипа и фенотипа тагильской породы. Для выбора самых информативных показателей нужно учесть вклад в общую энтропию системы как вершин графа (в нашем случае – SNPs), так и его ребер (взаимодействие SNPs). Наибольший вклад в энтропию (в %) вносят 3 SNPs, которые дали статистически значимые модели на предыдущем этапе. SNP8 (здесь и далее используется кодировка, представленная на рис. 2) имеет наибольший вклад как самостоятельный элемент (5,11 %), а также образует 3 сильных взаимодействия с другими SNPs, сопоставимых по важности с ролью самих SNPs: 3,13 % с SNP9, –2,37 % с SNP4 и 2,04 % с SNP7. Поэтому SNP8 обязательно должен входить в итоговую модель. Вклад SNP4 и SNP9 существенно меньше. Поясним, что положительный вклад ребер обозначен на графе энтропии красным цветом, что в терминах информационного анализа соответствует эффекту синергизма, а с генетической точки зрения указывает на неадди-

тивное взаимодействие генов, когда их совместный эффект не является простой суммой действий каждого в отдельности. Направление такого взаимодействия – усиление или ослабление эффекта – не отображается в информационном анализе и при необходимости моделируется отдельно (например, средствами пакета SNPassoc для среды R, который является более современным аналогом SNPstats) [43]. Отрицательный вклад ребер обозначен синим цветом и указывает на избыточность информации о двух соединяемых вершинах. С генетической точки зрения это означает, что информации об одном полиморфизме достаточно для описания системы. Добавление второго полиморфизма, по сути, только дублирует информацию о первом, что может указывать либо на сцепленное наследование и невозможность разделения эффектов двух локусов, либо на их участие в одном и том же биохимическом пути «ген – признак». Отметим также, что с точки зрения полноты содержащейся в модели информации важнее учесть синергетические эффекты, тогда как

избыточность повышает устойчивость модели, что на практике обеспечивает хорошую воспроизводимость модели в кросс-проверке. Аналогично приходим к выводам о необходимости включения в модель SNP7 и SNP1 и об отсутствии пользы от включения в нее SNP4 (невысокий собственный вклад и отсутствие синергизма с другими SNPs). Ситуация с SNP9 неоднозначная: имеется взаимодействие с двумя наиболее сильными SNP6 и SNP1, но собственный вклад минимален (0,64 %). Поэтому нами было построено 2 модели, из которых модель без SNP9 демонстрировала лучшую диагностическую

эффективность; ее характеристики приводятся в таблице 7, а решающие правила – в таблице 8.

Анализ информативности SNPs для суксунской породы привел к выбору точно тех же трех вариантов, что и для тагильской, которые показали статистически значимые эффекты в лог-аддитивных моделях на предыдущем этапе. Для голштинской породы в итоговую модель целесообразно включать только rs110347054 и rs110352004 с сильным неаддитивным эффектом, который превосходил по силе вклад полиморфизмов по отдельности: 4,63 % против 1,87 и 0,97 % (см. рис. 2).

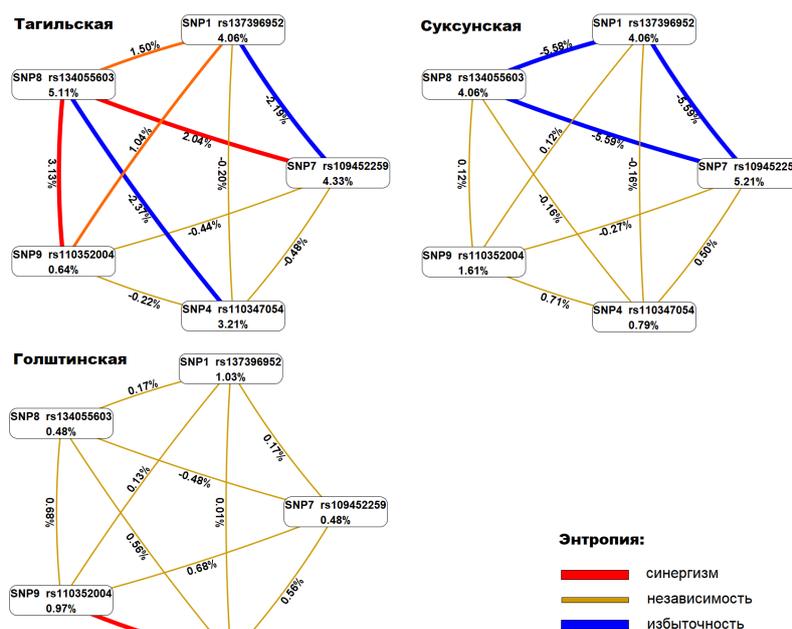


Рис. 2. Графы энтропии для оценки вклада локусов и их взаимодействий в риск развития мастита для коров разных пород

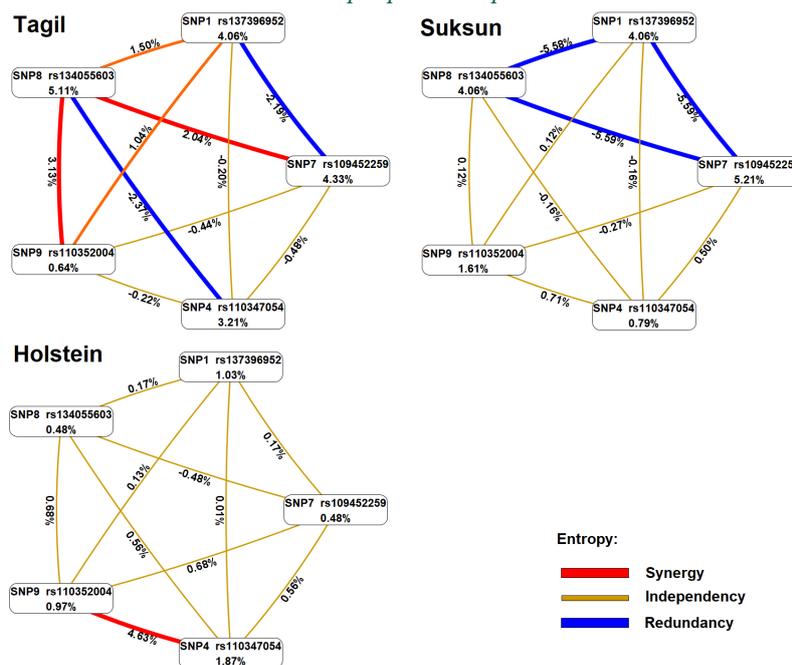


Fig. 2. Entropy graphs for assessing the contribution of loci and their interactions to the risk of developing mastitis for cows of different breeds

Таблица 7

Характеристика моделей прогноза развития клинического мастита у коров разных пород по результатам MDR-анализа

Модель	Чувствительность, % [95 % ДИ] Специфичность, % [95 % ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов OR [95 % ДИ]	Значимость модели	Надежность модели в кросс-проверке
Тагильская порода				
SNP7 / rs109452259	71,4 [56,7; 83,3]	6,25 [2,31; 16,9]	$\chi^2 = 14,05$ $p < 0,001$	10/10
SNP8 / rs134055603	71,4 [55,2; 84,3]			
SNP1 / rs137396952	71,4			
Суксунская порода				
SNP7 / rs109452259	50,0 [31,0; 69,0]	2,80 [1,04; 7,56]	$\chi^2 = 4,26$ $p = 0,039$	10/10
SNP8 / rs134055603	73,7 [61,3; 83,7]			
SNP1 / rs137396952	61,9			
Голштинская порода				
SNP4 / rs110347054	85,7 [71,5; 94,3]	4,50 [1,41; 14,3]	$\chi^2 = 7,00$ $p = 0,008$	10/10
SNP9 / rs110352004	42,9 [27,6; 59,3]			
	64,3			

Биология и биотехнологии

Table 7

Characteristics of models for predicting the development of clinical mastitis in cows of different breeds based on the results of MDR analysis

Model	Sensitivity, % [95 % C. I.] Specificity, % [95 % C. I.] Diagnostic efficacy	Odds Ratio [95 % C. I.]	Significance of a model	Model's reliability in cross-validation
Tagil breed				
SNP7 / rs109452259	71.4 [56.7; 83.3]	6.25 [2.31; 16.9]	$\chi^2 = 14.05$ $p < 0.001$	10/10
SNP8 / rs134055603	71.4 [55.2; 84.3]			
SNP1 / rs137396952	71.4			
Suksun breed				
SNP7 / rs109452259	50.0 [31.0; 69.0]	2.80 [1.04; 7.56]	$\chi^2 = 4.26$ $p = 0.039$	10/10
SNP8 / rs134055603	73.7 [61.3; 83.7]			
SNP1 / rs137396952	61.9			
Holstein breed				
SNP4 / rs110347054	85.7 [71.5; 94.3]	4.50 [1.41; 14.3]	$\chi^2 = 7.00$ $p = 0.008$	10/10
SNP9 / rs110352004	42.9 [27.6; 59.3]			
	64.3			

Таблица 8

Решающие правила «если, то» моделей прогноза риска развития мастита для крупного рогатого скота трех пород

ЕСЛИ	И	И	ТО
Тагильская порода			
rs109452259 (SNP7)	rs134055603 (SNP8)	rs137396952 (SNP1)	Риск =
C/C	G/A	C/C	1
C/C	G/G	C/C	1
C/C	G/G	C/C	1
C/A	G/G	C/T	1
C/A	G/A	C/T	0
C/A	G/G	C/T	0
A/A	G/A	C/T	1
A/A	G/A	T/T	0
A/A	G/G	C/T	0
A/A	G/G	T/T	0
A/A	G/G	C/T	1
A/A	G/G	T/T	1
Суксунская порода			
rs109452259 (SNP7)	rs134055603 (SNP8)	rs137396952 (SNP1)	Риск =
C/C	G/A	C/T	1

ЕСЛИ	И	И	ТО
C/C	G/G	C/C	1
C/A	G/A	C/T	0
A/A	G/A	C/T	0
A/A	G/G	T/T	0
Голштинская порода			
rs110347054 (SNP4)	rs110352004 (SNP9)	–	Риск =
G/G	T/T	–	1
G/G	C/C	–	0
G/G	T/C	–	1
G/A	T/T	–	0
G/A	C/C	–	0
G/A	T/C	–	1
A/A	T/T	–	0
A/A	C/C	–	1
A/A	T/C	–	1

Table 8
Decision rules of mastitis risk prediction models for three cattle breeds

OR	AND	AND	THEN
<i>Tagil breed</i>			
rs109452259 (SNP7)	rs134055603 (SNP8)	rs137396952 (SNP1)	Risk =
C/C	G/A	C/C	1
C/C	G/G	C/C	1
C/C	G/G	C/C	1
C/A	G/G	C/T	1
C/A	G/A	C/T	0
C/A	G/G	C/T	0
A/A	G/A	C/T	1
A/A	G/A	T/T	0
A/A	G/G	C/T	0
A/A	G/G	T/T	0
A/A	G/G	C/T	1
A/A	G/G	T/T	1
<i>Suksun breed</i>			
rs109452259 (SNP7)	rs134055603 (SNP8)	rs137396952 (SNP1)	Risk =
C/C	G/A	C/T	1
C/C	G/G	C/C	1
C/A	G/A	C/T	0
A/A	G/A	C/T	0
A/A	G/G	T/T	0
<i>Holstein breed</i>			
rs110347054 (SNP4)	rs110352004 (SNP9)	–	Risk =
G/G	T/T	–	1
G/G	C/C	–	0
G/G	T/C	–	1
G/A	T/T	–	0
G/A	C/C	–	0
G/A	T/C	–	1
A/A	T/T	–	0
A/A	C/C	–	1
A/A	T/C	–	1

Как видно из таблицы 7, модели для всех пород были статистически значимыми и имели высокую оценку надежности в перекрестной проверке: 10 из 10. Считается, что модель прошла валидацию при значениях кросс-проверки 9/10 и больше [44; 45]. Диагностическая эффективность моделей для суксунской и голштинской пород была среднего качества (диапазон 60–70 %) и хорошей для тагильской породы (70–80 %). Решающие правила (табл. 8) позволяют использовать полученные модели на практике после генотипирования животных. Например, для коровы тагильской породы с генотипом *C/C* по rs109452259, *G/A* по rs134055603 и *C/C* по rs137396952 существует повышенный риск развития клинического мастита (риск = 1).

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

Результат проведенного исследования согласуется с литературными данными о роли региона *GC-NPFFR2* хромосомы 6 в отношении признаков, связанных с риском развития мастита и качеством молока [13; 18; 24]. Из более частных фактов можно отметить подтвержденную нами протекторную роль rs109452259 в отношении развития мастита. Вместе с тем имеется также ряд особенностей. Во-первых, многие SNPs из региона *GC-NPFFR2* по результатам GWAS-исследований связаны также с риском развития кетоза. Поскольку в генетическую предрасположенность к кетозу вовлечено 10 категорий самых разных биологических процессов [46], очевидно, что ряд из них может иметь общие с маститом патогенетические механизмы. Их выявление – задача дальнейших исследований, поскольку на данный момент в обзорных статьях только начинают появляться сведения об общности генетической обусловленности различных фенотипических проявлений в рамках даже одной нозологии [2].

Генетические особенности пород крупного рогатого скота также требуют обсуждения. Большинство исследований по генетике мастита было выполнено на животных голштинской породы, и их результатами мы руководствовались при выборе SNPs. Однако в нашей работе именно животные голштинской породы не показали значимой связи между риском развития мастита и SNPs, анализируемыми по отдельности. С одной стороны, это может указывать на значительную региональную генетическую вариабельность даже внутри голштинской породы, а с другой – согласуется с данными о высокой специфике пород в отношении локусов, связанных с развитием мастита. Так, в одной из последних обзорных статей по генетике мастита у коров сделан вывод, что из 8784 генов устойчивости к маститу только 74 (0,84 %) были общими для голштинской, джерсейской и айрширской пород [2].

Наконец, необходимо отметить важность включения в модели рисков эффекта взаимодействия ге-

нов. В этом отношении показателен наш результат по голштинской породе, для которой все модели по 5 отдельным SNPs не имели высокого статистического влияния, в то время как модель с учетом взаимодействия двух локусов была достоверно значимой ($p = 0,008$) и при низкой специфичности демонстрировала высокую чувствительность. При этом важен правильный выбор методов анализа и моделирования взаимодействий. В исследованиях, включающих большое число факторов (в нашем случае – SNPs), с добавлением каждого нового фактора количество их возможных комбинаций увеличивается экспоненциально. Обычно это приводит к увеличению ошибок I рода и получению оценок эффектов с большими стандартными ошибками [47]. Популярные модели на основе логистической регрессии не могут охарактеризовать эффекты взаимодействия факторов при отсутствии значимых эффектов самих этих факторов, поскольку такие модели являются иерархическими. Это приводит к увеличению ошибок II рода, то есть к снижению мощности исследования, особенно в случае небольших выборок [48]. Этим недостатком лишен MDR-анализ, который за счет уменьшения размерности исходного пространства большого числа факторов приводит к моделям решающих правил «если, то» с одной степенью свободы, которые могут включать различные неаддитивные взаимодействия факторов. Именно поэтому в последнее время данный метод и его модификации стали особенно популярными в генетических исследованиях «случай – контроль» для выявления наследственных факторов фенотипов [49]. В нашем случае он также показал свою эффективность, позволив получить подходящие для внедрения в практику модели риска развития мастита у коров.

Животные тагильской, суксунской и голштинской пород различаются уровнями заболеваемости клиническим маститом, а также генетической структурой по 5 SNPs из региона *GC-NPFFR2* хромосомы 6.

Для локальных пород установлена статистически значимая протекторная роль в отношении клинического мастита у аллелей A^* для rs109452259 и T^* для rs137396952. Обнаруженная зависимость была более выражена у суксунской породы. Для суксунской породы при G^* у rs134055603 риск развития мастита снижается, для тагильской при A^* риск увеличивается – наблюдается противоположное влияние разных аллелей на риск развития мастита.

Выбор по результатам информационного анализа наиболее перспективных SNPs и последующее их включение в MDR-модель позволили учесть их взаимодействие и построить диагностические модели для всех трех пород.

Библиографический список

1. Андреева А. А., Евграфова В. А., Воронина М. С., Прунтова О. В., Шадрова Н. Б. Этиология и эпизоотология мастита коров (аналитический обзор) // Ветеринария сегодня. 2024. Т. 13, № 1. С. 27–35. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-1-27-35.
2. Narayana S. G., Schenkel F., Miglior F., Chud T., Abdalla E. A., Naqvi S. A., Malchiodi F., Barkema H. W. Genetic analysis of pathogen-specific intramammary infections in dairy cows // Journal of Dairy Science. 2022. Vol. 104, No. 2. Pp. 1982–1992. DOI: 10.3168/jds.2020-19062.
3. Ряпосова М. В., Сивкова У. В., Исакова М. Н. Проблема заболеваемости высокопродуктивных коров маститом // БИО. 2020. Т. 4, № 235. С. 22–27.
4. Ateya A. I., Ibrahim S. S., Al-Sharif M. M. Single Nucleotide Polymorphisms, Gene Expression and Economic Evaluation of Parameters Associated with Mastitis Susceptibility in European Cattle Breeds // Veterinary Sciences. 2022. Vol. 9, No. 6 DOI: 10.3390/vetsci9060294.
5. Hogeveen H., Huijps K., Lam T.J. Economic aspects of mastitis: New developments // New Zealand Veterinary Journal. 2011. Vol. 59. Pp. 16–23. DOI: 10.1080/00480169.2011.547165.
6. Timonen A., Sammuli M., Taponen S., Kaart T., Mõtus K., Kalmus P. Antimicrobial Selection for the Treatment of Clinical Mastitis and the Efficacy of Penicillin Treatment Protocols in Large Estonian Dairy Herds // Antibiotics. 2022. Vol. 11. No. 1. DOI: 10.3390/antibiotics11010044.
7. Белкин Б. Л., Черепихина Л. А., Попкова Т. В., Скребнева Е. Н. Диагностика и нетрадиционные методы лечения субклинического мастита коров // Вестник ОрелГАУ. 2006. Т. 1. С. 31–36.
8. Li X., Xu C., Liang B., Kastelic J. P., Han B., Tong X., Gao J. Alternatives to antibiotics for treatment of mastitis in dairy cows // Frontiers in Veterinary Science. 2023. Vol. 10. DOI: 10.3389/fvets.2023.1160350.
9. Исакова М. Н. Биомедицинские аспекты применения бактериоцинов и глицеролатов – возможность использования для лечения мастита у коров // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). 2023. № 3. С. 185–203. DOI: 10.31677/2072-6724-2023-68-3-185-203
10. Исакова М. Н., Красноперов А. С., Дроздова Л. И., Шкуратова И. А., Хонина Т. Г. Исследование хронической токсичности фармакологической композиции на основе бактериоцина-низина и глицеролатов кремния // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Vol. 15, No. 4. Pp. 112–135. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135.
11. Исакова М. Н., Сивкова У. В., Ряпосова М. В., Шкуратова И. А., Лысов А. В. Показатели качества молока высокопродуктивных коров на фоне применения противомаститной вакцины // Ветеринария сегодня. 2020. Т. 4. С. 255–260. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-4-35-255-260.
12. Беликова А. О. Генетические основы устойчивости молочного скота к маститу // Генетика и разведение животных. 2022. Т. 1. С. 47–53. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-1-47-53.
13. Olsen H. G., Knutsen T. M., Lewandowska-Sabat A. M., Grove H., Nome T., Svendsen M., Arnyasi M., Sodeland M., Sundsaasen K. K., Dahl S. R., Heringstad B., Hansen H. H., Olsaker I., Kent M. P., Lien S. Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (*GC*) gene in clinical mastitis and milk production // Genetics, Selection, Evolution: GSE. 2016. Vol. 48, No. 1. DOI: 10.1186/s12711-016-0257-2.
14. Бытов М. В., Соколова О. В., Безбородова Н. А., Красноперов А. С., Исаева А. Г. Методы генотипирования крупного рогатого скота для post-GWAS аннотирования SNPs // Аграрный вестник Урала. 2023. № 6. С. 67–75. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-235-06-67-75.
15. Kroezen V., Schenkel F. S., Miglior F., Baes C. F., Squires E. J. Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins // Journal of Dairy Science. 2018. Vol. 101, No. 6. Pp. 5240–5249. DOI: 10.3168/jds.2017-13374.
16. Лашнева И. А., Косицин А. А., Сермягин А. А., Зиновьева Н. А. Полногеномный анализ ассоциаций с количеством соматических клеток и их дифференциацией по видам в молоке коров // Молочное и мясное скотоводство. 2022. Т. 6. С. 12–17. DOI: 10.33943/MMS.2022.66.75.002.
17. Huang H., Cao J., Hanif Q., Wang Y., Yu Y., Zhang S., Zhang Y. Genome-wide association study identifies energy metabolism genes for resistance to ketosis in Chinese Holstein cattle. Animal Genetics. 2019. Vol. 50, No. 4. Pp. 376–380. DOI: 10.1111/age.12802.
18. Nayeri S., Schenkel F., Fleming A., Kroezen V., Sargolzaei M., Baes C., Cánovas A., Squires J., Miglior F. Genome-wide association analysis for β -hydroxybutyrate concentration in Milk in Holstein dairy cattle // BMC Genetics. 2019. Vol. 20. DOI: 10.1186/s12863-019-0761-9.
19. Yan Z., Huang H., Freebern E., Santos D. J. A., Dai D., Jingfang S., Ma Ch., Cao J., Guo G., Liu G. E., Ma L., Fang L., Zhang Yi. Integrating RNASeq with GWAS reveals novel insights into the molecular mechanism underpinning ketosis in cattle // BMC Genomics. 2020. Vol. 21, No. 489. DOI: 10.1186/s12864-020-06909-z.

20. Magdy T., Kuo H., Burridge P. W. Precise and Cost-Effective Nanopore Sequencing for Post-GWAS Fine-Mapping and Causal Variant Identification // *iScience*. 2020. Vol. 23. No. 4. DOI: 10.1016/j.isci.2020.100971.
21. Wu X., Lund M. S., Sahana G., Guldbandsen B., Sun D., Zhang Q., Su G. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2015. Vol. 47. No. 50. DOI: 10.1186/s12711-015-0129-1.
22. Sermyagin A. A., Dotsev A. V., Gladyr E. A., Traspov A. A., Deniskova T. E., Kostyunina O. V., Reyer H., Wimmers K., Barbato M., Paronyan I. A., Plemyashov K. V., Sölkner J., Popov R. G., Brem G., Zinovieva N. A. Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2018. Vol. 50. No. 37. DOI: 10.1186/s12711-018-0408-8.
23. Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I. A., Plemyashov K. V., Larkin D. M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds // *Heredity*. 2018. Vol. 120, No. 2. Pp. 125–137. DOI: 10.1038/s41437-017-0024-3.
24. Ковальчук С. Н. Гены-кандидаты устойчивости крупного рогатого скота к маститу (обзор) // *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2021. Т. 3. С. 20–31. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.3.20-31.
25. Sahana G., Guldbandsen B., Thomsen B., Holm L. E., Panitz F., Brøndum R. F., Bendixen C., Lund M. S. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle // *Journal of Dairy Science*. 2014. Vol. 97, No. 11. Pp. 7258–7275. DOI: 10.3168/jds.2014-8141.
26. Wu Z. L., Chen S. Y., Qin C., Jia X., Deng F., Wang J., Lai S. J. Clinical ketosis-associated alteration of gene expression in Holstein cows // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, No. 219. DOI: 10.3390/genes11020219.
27. Cai Z., Guldbandsen B., Lund M. S., Sahana G. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle // *BMC Genomics*. 2018. Vol. 19, No. 656. DOI: 10.1186/s12864-018-5050-x.
28. Cai Z., Dusza M., Guldbandsen B., Lund M.S., Sahana G. Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2020. Vol. 52, No. 19. Pp. 1–15. DOI 10.1186/s12711-020-00538-6.
29. Pausch H., Emmerling R., Schwarzenbacher H., Fries R. A multi-trait meta-analysis with imputed sequence variants reveals twelve QTL for mammary gland morphology in Fleckvieh cattle // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2016. Vol. 48, No. 14. DOI: 10.1186/s12711-016-0190-4.
30. Zhang Q., Guldbandsen B., Thomasen J. R., Lund M. S., Sahana G. Genome-wide association study for longevity with whole-genome sequencing in 3 cattle breeds // *Journal of Dairy Science*. 2016. Vol. 99, No. 9. Pp. 7289–7298. DOI: 10.3168/jds.2015-10697.
31. McLaren W., Pritchard B., Rios D., Chen Y., Flicek P., Cunningham F. Deriving the consequences of genomic variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor // *Bioinformatics*. 2010. Vol. 26, No. 16. Pp. 2069–2070. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq330.
32. Nicolazzi E. L., Caprera A., Nazzicari N., Cozzi P., Strozzi F., Lawley C., Pirani A., Soans Ch., Brew F., Jorjani H., Evans G., Simpson B., Tosser-Klopp G., Brauning R., Williams J. L., Stella Al. SNPchiMp v.3: integrating and standardizing single nucleotide polymorphism data for livestock species // *BMC Genomics*. 2015. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12864-015-1497-1.
33. Jiang J., Ma L., Prakashenka D., VanRaden P. M., Cole J. B., Da Y. A Large-Scale Genome-Wide Association Study in U.S. Holstein Cattle // *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. DOI: 10.3389/fgene.2019.00412.
34. Nayeri S., Sargolzaei M., Abo-Ismael M. K., Miller S., Schenkel F., Moore S. S., Stothard P. Genome-wide association study for lactation persistency, female fertility, longevity, and lifetime profit index traits in Holstein dairy cattle // *Journal of Dairy Science*. 2017. Vol. 100, No. 2. Pp. 1246–1258. DOI: 10.3168/jds.2016-11770.
35. Sergeant E. S. G. Epitools Epidemiological Calculators [Электронный ресурс]. URL: <https://epitools.ausvet.com.au> (дата обращения: 05.08.2024).
36. Hammer Ø., Harper D. A. T., Ryan P. D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis [Электронный ресурс] // *Palaeontologia Electronica*. 2001. Vol. 1. URL: https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm (дата обращения: 05.08.2024).
37. Santos F. A. B., Lemes R. B., Otto P. A. HW_TEST, a program for comprehensive HARDY-WEINBERG equilibrium testing // *Genetics and Molecular Biology*. 2020. Vol. 43, No. 2. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0380.
38. Hamilton N., Ferry M. ggtern: An Extension to ‘ggplot2’, for the Creation of Ternary Diagrams. Version 3.5.0. 2018. DOI: 10.32614/CRAN.package.ggtern.
39. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*. 2006. Vol. 22, No. 15. Pp. 1928–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268.

40. Hahn L. W, Ritchie M. D, Moore J. H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions // *Bioinformatics*. 2003. Vol. 19, No. 3. Pp. 376–382. DOI: 10.1093/bioinformatics/btf869.
41. Chen B., Cole J. W., Grond-Ginsbach C. Departure from Hardy Weinberg Equilibrium and Genotyping Error // *Frontiers in Genetics*. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fgene.2017.00167.
42. Кутихин А. Г., Южалин А. Е., Понасенко А. В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. Т. 2, № 2. С. 77–82. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82.
43. González J. R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J. M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies // *Bioinformatics*. 2007. Vol. 23, No. 5. Pp. 654–655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm025.
44. Ritchie M. D., Hahn L. W., Roodi N., Bailey L. R., Dupont W. D., Parl F. F., Moore J. H. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer // *American Journal of Human Genetics*. 2001. Vol. 69. Pp. 138–147. DOI: 10.1086/321276.
45. Ritchie M. D., Moutsier A. A. Multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene and gene-environment interactions in pharmacogenomics studies // *Pharmacogenomics*. 2005. Vol. 6, No. 8. Pp. 823–834. DOI: 10.2217/14622416.6.8.823.
46. Соколова О. В., Бытов М. В., Белоусов А. И., Безбородова Н. А., Зубарева В. Д., Мартынов Н. А., Зайцева О. С., Шкуратова И. А. Генетическая предрасположенность к кетозу у крупного рогатого скота: современное состояние // *Генетика*. 2023. Т. 59, № 3. С. 294–307. DOI: 10.31857/S0016675823030116.
47. Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T. R., Feinstein A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis // *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996. Vol. 49, No. 12. Pp. 1373–1379. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3.
48. Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction // *Advances in Genetics*. 2010. Vol. 72. Pp. 101–116.
49. Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019. Т. 5, № 1. С. 4–21. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.

Об авторах:

Максим Владимирович Бытов, младший научный сотрудник отдела геномных исследований и селекции животных, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0002-3622-3770, AuthorID 1121043.

E-mail: bytovmaks@mail.ru

Денис Юрьевич Нохрин, кандидат биологических, старший научный сотрудник наук отдела геномных исследований и селекции животных, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0002-4920-2338, AuthorID 397913. *E-mail: nokhrin8@mail.ru*

Владлена Дмитриевна Зубарева, младший научный сотрудник наук отдела геномных исследований и селекции животных, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0003-0284-0276, AuthorID 1109951.

E-mail: zzub97@mail.ru

Альбина Геннадьевна Исаева, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических технологий отдела ветеринарно-лабораторной диагностики с испытательной лабораторией, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0001-8395-1247, AuthorID 665717.

E-mail: isaeva.05@bk.ru

Ольга Васильевна Соколова, доктор ветеринарных наук, руководитель Уральского научно-исследовательского ветеринарного института, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0002-1169-4090, AuthorID 648613. *E-mail: nauka_sokolova@mail.ru*

References

1. Andreeva A. A., Evgrafova V. A., Voronina M. S., Pruntova O. V., Shadrova N. B. Etiology and epizootology of bovine mastitis (analytical review). *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (1): 27–35. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-1-27-35. (In Russ.)

2. Narayana S. G., Schenkel F., Miglior F., Chud T., Abdalla E. A., Naqvi S. A., Malchiodi F., Barkema H. W. Genetic analysis of pathogen-specific intramammary infections in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2022; 104 (2): 1982–1992. DOI: 10.3168/jds.2020-19062.
3. Ryaposova M. V., Sivkova U. V., Isakova M. N. The problem of mastitis in highly productive cows. *BIO*. 2020; 4 (235): 22–27. (In Russ.)
4. Ateya A. I., Ibrahim S. S., Al-Sharif M. M. Single Nucleotide Polymorphisms, Gene Expression and Economic Evaluation of Parameters Associated with Mastitis Susceptibility in European Cattle Breeds. *Veterinary sciences*. 2022; 9 (6). DOI: 10.3390/vetsci9060294.
5. Hogeveen H., Huijps K., Lam T. J. Economic aspects of mastitis: New developments. *New Zealand Veterinary Journal*. 2011; 59: 16–23. DOI: 10.1080/00480169.2011.547165.
6. Timonen A., Sammuli M., Taponen S., Kaart T., Mõtus K., Kalmus P. Antimicrobial Selection for the Treatment of Clinical Mastitis and the Efficacy of Penicillin Treatment Protocols in Large Estonian Dairy Herds. *Antibiotics*. 2022; 11 (1). DOI: 10.3390/antibiotics11010044.
7. Belkin B. L., Cherepakhina L. A., Popkova T. V., Skrebneva E. N. Diagnostics and alternative methods of treatment of subclinical mastitis in cows. *Vestnik OrelGAU*. 2006; 1: 31–36. (In Russ.)
8. Li X., Xu C., Liang B., Kastelic J. P., Han B., Tong X., Gao J. Alternatives to antibiotics for treatment of mastitis in dairy cows. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023; 10. DOI: 10.3389/fvets.2023.1160350.
9. Isakova M. N. Biomedical aspects of the use of bacteriocins and glycerolates – possibility of use for the treatment of mastitis in cows. *Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agrarian University)*. 2023; 3: 185–203. DOI: 10.31677/2072-6724-2023-68-3-185-203. (In Russ.)
10. Isakova M. N., Krasnoperov A. S., Drozdova L. I., Shkuratova I. A., Khonina T. G. Investigation of chronic toxicity of a pharmacological composition based on bacteriocin-nisin and silicon glycerolates. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023; 15 (4): 112–135. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135. (In Russ.)
11. Isakova M. N., Sivkova U. V., Ryaposova M. V., Shkuratova I. A., Lysov A. V. Quality profile of milk from high producing dairy cows vaccinated against mastitis. *Veterinary Science Today*. 2020; 4: 255–260. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-4-35-255-260. (In Russ.)
12. Belikova A. Genetics of mastitis resistance in dairy cattle. *Genetics and breeding of animals*. 2022; 1: 47–53. DOI: 10.31043/2410-2733-2022-1-47-53 (In Russ.)
13. Olsen H. G., Knutsen T. M., Lewandowska-Sabat A. M., Grove H., Nome T., Svendsen M., Arnyasi M., Sodeland M., Sundsaasen K. K., Dahl S. R., Heringstad B., Hansen H. H., Olsaker I., Kent M. P., Lien S. Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (*GC*) gene in clinical mastitis and milk production. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2016; 48 (1). DOI: 10.1186/s12711-016-0257-2.
14. Bytov M. V., Sokolova O. V., Bezborodova N. A., Krasnoperov A. S., Isaeva A. G. Cattle genotyping methods for post-GWAS annotation of SNPs. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2023; 06 (235): 67–75. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-235-06-67-75. (In Russ.)
15. Kroezen V., Schenkel F. S., Miglior F., Baes C. F., Squires E. J. Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins. *Journal of Dairy Science*. 2018; 101 (6): 5240–5249. DOI: 10.3168/jds.2017-13374.
16. Lashneva I. A., Kositsin A. A., Sermyagin A. A., Zinovieva N. A. Genome-wide association studies for somatic cells count and their morphological differentiation in cows' milk. *Dairy and Beef Cattle Farming*. 2022; 6: 12–17. DOI: 10.33943/MMS.2022.66.75.002. (In Russ.)
17. Huang H., Cao J., Hanif Q., Wang Y., Yu Y., Zhang S., Zhang Y. Genome-wide association study identifies energy metabolism genes for resistance to ketosis in Chinese Holstein cattle. *Animal Genetics*. 2019; 50 (4): 376–380. DOI: 10.1111/age.12802.
18. Nayeri S., Schenkel F., Fleming A., Kroezen V., Sargolzaei M., Baes C., Cánovas A., Squires J., Miglior F. Genome-wide association analysis for β -hydroxybutyrate concentration in Milk in Holstein dairy cattle. *BMC Genetics*. 2019; 20. DOI: 10.1186/s12863-019-0761-9.
19. Yan Z., Huang H., Freebern E., Santos D. J. A., Dai D., Jingfang S., Ma Ch., Cao J., Guo G., Liu G. E., Ma L., Fang L., Zhang Yi. Integrating RNASeq with GWAS reveals novel insights into the molecular mechanism underpinning ketosis in cattle. *BMC Genomics*. 2020; 21 (489). DOI: 10.1186/s12864-020-06909-z.
20. Magdy T., Kuo H., Burridge P. W. Precise and Cost-Effective Nanopore Sequencing for Post-GWAS Fine-Mapping and Causal Variant Identification. *iScience*. 2020; 23 (4). DOI: 10.1016/j.isci.2020.100971.
21. Wu X., Lund M. S., Sahana G., Guldbbrandtsen B., Sun D., Zhang Q., Su G. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2015; 47 (50). DOI: 10.1186/s12711-015-0129-1.
22. Sermyagin A. A., Dotsev A. V., Gladyr E. A., Trasnov A. A., Deniskova T. E., Kostyunina O. V., Reyer H., Wimmers K., Barbato M., Paronyan I. A., Plemyashov K. V., Sölkner J., Popov R. G., Brem G., Zinovieva N. A.

Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2018; 50 (37). DOI: 10.1186/s12711-018-0408-8. (In Russ.)

23. Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I. A., Plemyashov K. V., Larkin D. M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds. *Heredity*. 2018; 120 (2): 125–137. DOI: 10.1038/s41437-017-0024-3. (In Russ.)

24. Kovalchuk S. N. Candidate genes for mastitis resistance in cattle: a review. *Problems of Productive Animal Biology*. 2021; 3: 20–31. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.3.20-31. (In Russ.)

25. Sahana G., Guldbbrandtsen B., Thomsen B., Holm L. E., Panitz F., Brøndum R. F., Bendixen C., Lund M. S. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 2014; 97 (11): 7258–75. DOI: 10.3168/jds.2014-8141.

26. Wu Z. L., Chen S. Y., Qin C., Jia X., Deng F., Wang J., Lai S. J. Clinical ketosis-associated alteration of gene expression in Holstein cows. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (219). DOI: 10.3390/genes11020219.

27. Cai Z., Guldbbrandtsen B., Lund M. S., Sahana G. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle. *BMC Genomics*. 2018; 19 (656). DOI: 10.1186/s12864-018-5050-x.

28. Cai Z., Dusza M., Guldbbrandtsen B., Lund M. S., Sahana G. Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2020; 52 (19). DOI: 10.1186/s12711-020-00538-6.

29. Pausch H., Emmerling R., Schwarzenbacher H., Fries R. A multi-trait meta-analysis with imputed sequence variants reveals twelve QTL for mammary gland morphology in Fleckvieh cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. 2016; 48 (14). DOI: 10.1186/s12711-016-0190-4.

30. Zhang Q., Guldbbrandtsen B., Thomasen J. R., Lund M. S., Sahana G. Genome-wide association study for longevity with whole-genome sequencing in 3 cattle breeds. *Journal of Dairy Science*. 2016; 99 (9): 7289–7298. DOI: 10.3168/jds.2015-10697

31. McLaren W., Pritchard B., Rios D., Chen Y., Flicek P., Cunningham F. Deriving the consequences of genomic variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor. *Bioinformatics*. 2010; 26 (16): 2069–2070. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq330.

32. Nicolazzi E. L., Caprera A., Nazzicari N., Cozzi P., Strozzi F., Lawley C., Pirani A., Soans Ch., Brew F., Jorjani H., Evans G., Simpson B., Tosser-Klopp G., Brauning R., Williams J. L., Stella Al. SNPchiMp v.3: integrating and standardizing single nucleotide polymorphism data for livestock species. *BMC Genomics*. 2015; 16. DOI: 10.1186/s12864-015-1497-1.

33. Jiang J., Ma L., Prakapenka D., VanRaden P. M., Cole J. B., Da Y. A Large-Scale Genome-Wide Association Study in U.S. Holstein Cattle. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10. DOI: 10.3389/fgene.2019.00412.

34. Nicolazzi E. L., Caprera A., Nazzicari N., Cozzi P., Strozzi F., Lawley C., Pirani A., Soans Ch., Brew F., Jorjani H., Evans G., Simpson B., Tosser-Klopp G., Brauning R., Williams J. L., Stella Al. SNPchiMp v.3: integrating and standardizing single nucleotide polymorphism data for livestock species. *BMC Genomics*. 2015; 16. DOI: 10.1186/s12864-015-1497-1.

35. Sergeant E. S. G. Epitools Epidemiological Calculators [Internet] [cited 2024 Aug 5]. Available from: <https://epitools.ausvet.com.au>.

36. Hammer Ø., Harper D. A. T., Ryan P. D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica* [Internet]. 2001 [cited 2024 Aug 5]; 1. Available from: https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm. Date of access: August 7th, 2024.

37. Santos F. A. B., Lemes R. B., Otto P. A. HW_TEST, a program for comprehensive HARDY-WEINBERG equilibrium testing. *Genetics and Molecular Biology*. 2020; 43 (2). DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0380.

38. Hamilton N., Ferry M. ggtern: An Extension to ‘ggplot2’, for the Creation of Ternary Diagrams. Version 3.5.0. 2018. DOI: 10.32614/CRAN.package.ggtern.

39. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22 (15): 1928–1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268.

40. Hahn L. W., Ritchie M. D., Moore J. H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics*. 2003; 19 (3): 376–382. DOI: 10.1093/bioinformatics/btf869.

41. Chen B., Cole J. W., Grond-Ginsbach C. Departure from Hardy Weinberg Equilibrium and Genotyping Error. *Frontiers in Genetics*. 2017; 8. DOI: 10.3389/fgene.2017.00167.

42. Kutikhin A. G., Yuzhalin A. E., Ponasenko A. V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2 (2): 77–82. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82. (In Russ.)

43. González J. R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J. M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007; 23 (5): 654–655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm025.

44. Ritchie M. D., Hahn L. W., Roodi N., Bailey L. R., Dupont W. D., Parl F. F., Moore J. H. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 69: 138–147. DOI: 10.1086/321276.

45. Ritchie M. D., Moutsier A. A. Multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene and gene-environment interactions in pharmacogenomics studies. *Pharmacogenomics*. 2005; 6 (8): 823–834. DOI: 10.2217/14622416.6.8.823.

46. Sokolova O. V., Bytov M. V., Belousov A. I., Bezborodova N. A., Zubareva V. D., Martynov N. A., Zaitseva O. S., Shkuratova I. A. Genetic Susceptibility to Ketosis in Cattle: Current State of Research. *Russian Journal of Genetics*. 2023; 59 (3): 294–307. DOI: 10.31857/S0016675823030116. (In Russ.)

47. Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T. R., Feinstein A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996; 49 (12): 1373–1379. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3.

48. Moore J. H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Advances in Genetics*. 2010; 72: 101–116.

49. Ponomarenko I. V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019; 5 (1): 4–21. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1. (In Russ.)

Authors' information:

Maksim V. Bytov, junior researcher, department of genomic research and animal breeding, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0002-3622-3770, AuthorID 1121043. *E-mail: bytovmaks@mail.ru*

Denis Yu. Nokhrin, candidate of biological sciences, senior researcher, department of genomic research and animal breeding, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0002-4920-2338, AuthorID 397913. *E-mail: nokhrin8@mail.ru*

Vladlena D. Zubareva, junior researcher, department of genomic research and animal breeding, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0003-0284-0276, AuthorID 1109951. *E-mail: zzub97@mail.ru*

Albina G. Isaeva, doctor of biological sciences, leading researcher, laboratory of biological technologies of the department of veterinary laboratory diagnostics with a testing laboratory, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0001-8395-1247, AuthorID 665717. *E-mail: isaeva.05@bk.ru*

Olga V. Sokolova, doctor of veterinary sciences, head of Ural Scientific Research Veterinary Institute, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0002-1169-4090, AuthorID 648613. *E-mail: nauka_sokolova@mail.ru*