

Поиск гапоблоков с потерей гомозиготности, потенциально ассоциированных с эмбриональной смертностью крупного рогатого скота

О. А. Шевкунов¹✉, О. А. Быкова¹, А. А. Зырянова^{1,2}, А. А. Ярышкин^{1,2}, О. В. Костюнина¹

¹ Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ E-mail: Xoshyn@gmail.com

Аннотация. На современном этапе развития страны в молочном скотоводстве вопросы воспроизводства поголовья выходят на первый план среди ключевых производственных проблем. Так, сервис-период увеличился более чем на 40 дней, индекс осеменения вырос почти вдвое, межотельный период составляет более 12 месяцев, процент стельности после первого осеменения упал до 30 %. Основной причиной потери воспроизводительной способности у коров является эмбриональная смертность, на которую приходится до 70 % потерь стельности в первые 45 дней после оплодотворения. В племенных стадах гибель эмбрионов в первые три месяца достигает 43–54 %, что значительно превышает ранее установленные физиологические нормы (11–21 %). Срок продуктивного использования коров в России составляет всего 2,2–2,7 лактации и продолжает сокращаться ежегодно. Для улучшения селекционного процесса необходимо внедрять генотипную селекцию. Это позволит проводить полногеномный анализ (GWAS) для выявления связи генов с продуктивным долголетием и фертильностью; определять каузальные мутации вблизи или внутри генов; выявлять ключевые локусы количественных признаков в геноме КРС; находить геномные регионы, наиболее подверженные селекционному давлению в отношении репродукции и долголетия молочного скота. Такой подход поможет улучшить показатели воспроизводства и снизить экономические потери в молочном животноводстве. **Цель работы** – идентификация гаплотипов, ответственных за репродуктивную функцию коров. **Методы.** Исследования проводились на голштинской породе крупного рогатого скота. Идентификация гомозиготных гаплотипов выполнялась при помощи пакета GHar в программном обеспечении R. **Научная новизна** работы заключается в выявлении гомозиготных гаплотипов, потенциально ассоциированных с ранней эмбриональной смертностью и фертильностью коров голштинской породы Уральского региона. **Результаты.** В ходе обработки полученных данных были выявлены гапоблоки с потерей гомозиготности, способные влиять на эмбриональную смертность в начале развития и продуктивность воспроизводства крупного рогатого скота.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, гомозиготный гаплотип, эмбриональная смертность, воспроизводительная способность

Благодарности. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-76-10021.

Для цитирования: Шевкунов О. А., Костюнина О. В., Быкова О. А., Зырянова А. А., Ярышкин А. А. Поиск гапоблоков с потерей гомозиготности, потенциально ассоциированных с эмбриональной смертностью крупного рогатого скота // Аграрный вестник Урала. 2025. Т. 25, № 09. С. 1420–1429. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2025-25-09-1420-1429>.

Дата поступления статьи: 04.03.2025, **дата рецензирования:** 02.06.2025, **дата принятия:** 04.07.2025.

Identification of haplotype blocks with loss of heterozygosity potentially associated with embryonic mortality in cattle

O. A. Shevkunov¹✉, O. A. Bykova¹, A. A. Zyryanova^{1,2}, A. A. Yaryshkin^{1,2}, O. V. Kostyunina¹

¹Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", Ekaterinburg, Russia

✉E-mail: Xoshyn@gmail.com

Abstract. At the current stage of the country's development, reproduction issues in dairy cattle breeding have become paramount among key production challenges. Long-term selection aimed at increasing milk productivity has led to a significant deterioration in the reproductive functions of animals. Thus, the service period has increased by more than 40 days, the insemination index has almost doubled, and the intercalving period has exceeded a year by 3 months. Due to intensive selection for milk productivity, cows no longer give birth to calves every year, and the percentage of pregnancy after the first insemination has fallen to 30 %. The main reason for the loss of reproductive capacity in cattle is embryonic mortality, which accounts for up to 70 % of pregnancy losses in the first 45 days after fertilization. In breeding herds, embryo death in the first three months reaches 43–54 %, which significantly exceeds previously established physiological norms (11–21 %). The productive life of cows both in Russia and abroad is only 2.2–2.7 lactations and continues to decrease by 1–1.8 % annually. The share of culled animals reaches 29–35 %, due to which the herd consists of 65–70 % cows after the first two calvings, and only 3 % after six or more. Highly productive individuals often retire before their daughters begin to lactate. At the same time, the peak of milk productivity in dairy cattle occurs at 4–5 lactations, and the costs of raising replacement heifers and heifers pay off only after 3–4 calvings. However, due to the focus on increasing milk yield, the culling of young cows increases, which slows down the renewal of the herd, increases the cost price and leads to economic losses. To accelerate breeding progress, it is necessary to introduce genomic selection. This will allow: to conduct genome-wide analysis (GWAS) to identify the association of genes with productive longevity and fertility; to identify causal mutations near or within genes; to identify key loci of quantitative traits in the cattle genome; to find genomic regions most susceptible to selection pressure in relation to reproduction and longevity of dairy cattle. This approach will help to improve reproduction rates and reduce economic losses in dairy farming. **The purpose of the study** is an identification of haplotypes responsible for reproductive function of cattle. **Research methods.** The studies were conducted on the Holstein breed of cattle. Identification of homozygous haplotypes was carried out using the GHap package in R software. **The scientific novelty** of the study lies in the identification of homozygous haplotypes responsible for early embryonic mortality and affecting fertility in a population of Holstein cows of the Ural type. **Results.** Analysis of the obtained data revealed haploblocks with loss of heterozygosity. These identified haploblocks show potential association with early embryonic mortality and reproductive efficiency in cattle.

Keywords: cattle, homozygous haplotype, embryonic mortality, reproductive ability

Acknowledgements. The research was supported by RSF project No 22-76-10021.

For citation: Shevkunov O. A., Bykova O. A., Zyryanova A. A., Yaryshkin A. A., Kostyunina O. V. Identification of haplotype blocks with loss of heterozygosity potentially associated with embryonic mortality in cattle. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2025; 25 (09): 1420–1429. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2025-25-09-1420-1429>. (In Russ.)

Date of paper submission: 04.03.2025, **date of review:** 02.06.2025, **date of acceptance:** 04.07.2025.

Постановка проблемы (Introduction)

Расшифровка генетических основ регуляции фертильности скота, включая поиск маркеров сниженной репродукции и изучение этиологии эмбриональных потерь, представляет ключевую задачу для геномной селекции. Использование SNP-чипов различной плотности открывает возможности для

точного выявления рецессивных вариантов, влияющих на воспроизводительную функцию: например, аномалии эмбриогенеза, наследственные патологии, преждевременную гибель эмбрионов [1–3].

Исследование генома крупного рогатого скота играет ключевую роль в развитии животноводства и укреплении продовольственной безопасности

России. Одной из приоритетных задач отрасли является повышение продуктивности и репродуктивной функции животных. Данное направление работы является стимулом к генетическим исследованиям. В молочном скотоводстве исторически доминировала односторонняя селекция, направленная на продуктивность, тогда как воспроизводительные качества систематически недооценивались. Данная ситуация привела к возникновению ряда негативных последствий, таких как удлинение сервис-периода, прогрессирующее снижение показателей фертильности. Исследования других авторов убедительно демонстрируют, что причинами такой тенденции являются варианты генов, вызывающие раннюю эмбриональную смертность, гибель телят на ранних стадиях развития. Подобные генетические нарушения наносят значительный экономический ущерб хозяйствам – от роста затрат на ветеринарное обслуживание до вынужденной выбраковки животных. При этом многие мутации, негативно влияющие на репродуктивную функцию, обладают плеiotропным эффектом, то есть связаны с повышенной продуктивностью. Оптимизация генетического потенциала КРС позволит не только улучшить воспроизводство стада, но и минимизировать частоту вредных мутаций, снижая финансовые потери. В мире растет интерес к изучению генома молочных пород, особенно в контексте получения жизнеспособного потомства. В Уральском регионе генетические особенности голштинского скота остаются недостаточно исследованными, несмотря на статистически подтвержденное снижение выхода телят, что делает проблему социально значимой. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) молочного скота направлены на идентификацию патогенных геномных вариантов, которые ассоциируются с нарушениями репродуктивной функции и наследственными патологиями в локальных популяциях [4–9].

В предыдущие годы ухудшение воспроизводительной функции у скота преимущественно объясняли клиническими осложнениями в послеродовой период и нарушениями обмена веществ, вызванными интенсивной лактацией.

Современные научные данные свидетельствуют, что генетические причины составляют не менее 50 % всех случаев снижения фертильности у КРС. Это принципиально меняет понимание проблемы и их решение. Раньше акцент делали на ветеринарном сопровождении и кормлении, однако сейчас требуется углубленное изучение наследственных факторов. Выявление генетических маркеров репродуктивных нарушений позволит разрабатывать эффективные селекционные программы, снижать экономические потери хозяйств и сохранять продуктивность стада без ущерба для воспроизводства [10].

Современные исследования генетических детерминант репродуктивной дисфункции у крупного рогатого скота позволили достичь значительных успехов в области генетики сельскохозяйственных животных. В ходе полногеномного анализа были установлены участки генома с аллелями рецессивного характера, что позволило выявить специфические гаплотипы. Точная локализация данных вариантов обеспечило разработку молекулярно-генетических маркеров, создание высокоточных ДНК-тестов, применяемых в массовых исследованиях племенного поголовья. Полученные результаты имеют особую ценность, поскольку выявленные генетические варианты оказывают плеiotропное влияние, затрагивая как воспроизводительные, так и продуктивные качества животных [11].

Современные достижения в области геномных исследований крупного рогатого скота позволили выявить ключевые закономерности генетического разнообразия. Особое значение имеет обнаруженный феномен неравновесного сцепления генов.

Прорыв в селекционных технологиях, включающий высокопроизводительное SNP-генотипирование, геномные модели прогнозирования, методы оценки племенной ценности, позволил остановить тенденцию к ухудшению воспроизводительных качеств крупного рогатого скота. Практическое применение данных достижений позволяет оптимизировать программы разведения, контролировать генетические заболевания, сохранять биоразнообразие пород, повышать экономическую эффективность [12–14].

В последние годы особую актуальность приобрели масштабные геномные исследования, использующие методологию GWAS для расшифровки наследственных основ репродуктивных признаков. Проведенные изыскания позволили выявить значительное количество QTL-локусов и перспективных генетических маркеров, полиморфизмы которых оказывают существенное влияние на воспроизводительные функции у молочных пород. Характерный пример – выявление у голштинизированного скота 22 специфических хромосомных участков, ассоциированных с показателями стельности, при этом молекулярные механизмы действия части этих генетических элементов требуют дальнейшего изучения.

Современный этап развития животноводства характеризуется активным внедрением геномной селекции, что привело к революционным изменениям в маркировании репродуктивных признаков. Особую практическую ценность представляет скрининг стада на известные гаплотипы, позволяющий выявлять скрытых носителей неблагоприятных генетических вариантов. Современная селекция рассматривает комплексный подход, объединяющий результаты ассоциирования однонуклеотидных

полиморфизмов с репродуктивными характеристиками в алгоритмы геномного прогнозирования [15-23].

С применением современных методов геномного анализа в данном исследовании идентифицированы ключевые гомозиготные гапоблоки у голштинского скота Урала. Полученные данные вносят вклад в селекцию, направленную на устойчивое развитие молочного скотоводства региона.

Методология и методы исследования (Methods)

В ходе научного исследования была создана экспериментальная группа, состоящая из 431 коровы голштинской породы в периоде лактации. Животные были отобраны из племенного стада АО «Каменское», расположенного в Свердловской области. В группу вошли особи с первой по третью лактацию.

У каждой особи производили забор крови из яремной вены. Материал собирали в специальные вакуумные пробирки с консервантом K2-ЭДТА объемом не менее 5 мл.

Генотипирование поголовья проводили в специализированном центре геномной селекции компании ООО «Мираторг-генетика». Для анализа использовали чип Illumina Bovine SNP50V3 средней плотности. Процедуру выполняли согласно протоколу производителя при следующих условиях: концентрация ДНК – не менее 20 нг/мкл; соотношение A230/260 – в пределах 1,8–2,0; процесс выделения ДНК осуществлялся на автоматизированной роботизированной станции. Для каждого образца проводили измерения: концентрации (минимум 50 нг/мкл); чистоты (A260/280 не ниже 1,7); выхода (минимум 2 мкг).

Анализ генотипирования выполняли в программе GenomeStudio v.2.0. По результатам формировали финальный отчет, содержащий информацию о генотипах по более чем 50 000 SNP. Данные биочипов обрабатывали для создания файлов в специальных форматах (.ped, .map, .fam, .bed, .bim).

Контроль качества проводили в программном пакете Plink 1.9 по следующим параметрам: качество генотипирования – выше 90 %; частота минорных аллелей – не более 0,5 %; неравновесие сцепления генов – с шагом 50 кб; ошибки по Менделю – не более 1 %. Итоговый показатель качества генотипирования составил 0,98–0,99.

Статистическая обработка включала фазирование данных, оценку гаплотипов (программа SHAPEIT2), идентификацию гапоблоков (пакет GHar в R), расчет гомозиготности. Гапоблоки генерировали путем сканирования окна 500 кб с шагом 100 кб. Значимость определяли на основе отклонения наблюдаемых частот от ожидаемых. Физические области гапоблоков, превышающие порог *P*-значения, были аннотированы относительно

но функций генов с использованием референсного генома Bos Taurus UMD 1.2 в NCBI.

Результаты (Results)

В результате проведенного геномного исследования в экспериментальной группе было обнаружено 10 гапоблоков. Дальнейший детальный анализ хромосомных регионов позволил установить расположение более 30 генов внутри выявленных гаплотипических структур. Эти гены были локализованы в границах определенных участков хромосом, связанных с идентифицированными гапоблоками. Гены регулируют ключевые биологические механизмы, отвечающие за жизнедеятельность животных.

На 8-й хромосоме в рамках анализируемых гапоблоков обнаружены генетические элементы, критически важные для успешной беременности и развития эмбриона. Это связано со способностью данных генов формировать выработку интерферона.

На 16-й хромосоме обнаружены консервативные гапоблоки, содержащие гены ДНК-связывающих транскрипционных факторов, пальмитоил-КоА гидролазу (тиоэстеразу), GPCR класса A (родопсиноподобный мембранный белок), хромодомен-содержащие хеликазные ДНК-связывающие белки, нефроспецифичный белок, регулирующий морфогенез почечных канальцев. Локализация обнаруженных гапоблоков и гены, обнаруженные в их пределах указаны в таблицах 1 и 2.

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

В ходе комплексного анализа и изучения функций генов были выделены особые участки генома – гапоблоки, которые могут быть связаны с двумя важными характеристиками: риском эмбриональной смертности и репродуктивной способностью коров.

Эти генетические участки были обнаружены в двух конкретных местах генома – на 8-й и 16-й хромосомах, при этом анализ проводился с интервалом в 500 килобаз. На восьмой хромосоме в рамках выявленных гапоблоков располагаются определенные гены, которые требуют дальнейшего изучения. Эти гены могут играть значимую роль в формировании репродуктивных качеств животных и их способности к вынашиванию здорового потомства: *IFN*, *KLHL9*, *IFNAC*, *IFNB3*, *IFNB1*, *IL6*, *PTPLAD2*, *KIAA1797*, *MIR491*, *TUBD1*, *SLC37A1*, *MNS1*, *CCDC168*, *FSHR*, *INHBA*, *BMP4*, *GDF9*, *KITLG*, *ESR1*, *PTGS2*, *RBP4*, *SPATA17*, *LHCGR*.

IFN-гены, обеспечивающие продукцию различных интерферонов, являются важными регуляторами репродуктивных процессов – от имплантации эмбриона до фетального развития у крупного рогатого скота, влияют на репродуктивную функцию и борьбу с вирусными болезнями.

Таблица 1
Локализация обнаруженных гапблоков
Table 1
Location of the studied haploblocks

CHR	BP1 (Mb)	BP2 (Mb)	ALLELE	N	FREQ	O.HOM	O.HET	E.HOM	RATIO	P-value
8	22,7	23,3	AGAAAACCA	276	0,201	0	276	27,84	28,84	8,10
8	22,8	23,4	GAAAACCAAA	299	0,218	0	299	32,67	33,67	6,44
8	22,9	23,5	GAAAACCAAGAA	295	0,215	0	295	31,80	32,80	1,54
8	23,1	23,6	GAAAACCAAGAAAC	295	0,215	0	295	31,80	32,80	1,54
8	23,2	23,7	AACCAAGAAACAAG	260	0,190	0	260	24,70	25,70	1,86
16	46,9	47,4	GGGAAAAAAG	236	0,172	0	236	20,38	21,38	1,40
16	47	47,5	GGGAAAAAGAA	235	0,172	0	235	20,21	21,21	1,66
16	47,1	47,6	AAAAAGAAAAC	243	0,177	0	243	21,61	22,61	4,10
16	47,2	47,7	AAAGAAAACAA	246	0,180	0	246	22,15	23,15	2,40
16	47,3	47,8	AAGAAAACAAGAG	246	0,180	0	246	22,15	23,150	2,40

Таблица 2
Гены, локализованные в пределах гапблоков
Table 2
List of genes located on haploblocks within a chromosome

Chromosome	Genes
8	<i>IFN, KLHL9, IFNAC, IFNB3, IFNB1, IL6, PTPLAD2, KIAA1797, MIR491, TUBD1, SLC37A1, MNS1, CCDC168, FSHR, INHBA, BMP4, GDF9, KITLG, ESR1, PTGS2, RBP4, SPATA17, LHCGR</i>
16	<i>HES3, RNF207, CHD5, KCNAB2, NPHP4, PLAG1, CHST11, SPEF2, SLC2A5, HSD17B7, PPP3CA, BMPR1B</i>

KLHL9 представляет собой ген, ответственный за синтез белка семейства KLHL, структурной особенностью которого является наличие BTB-доменов (Broad-Complex, Tramtrack, Bric-à-brac) и Kelch. Эти белки играют важную роль в убиквитин-протеасомной системе, участвуя в распознавании и деградации белков-мишеней через взаимодействие с Cullin-3 (CUL3) E3-лигазным комплексом. Влияет на эмбриональное развитие, воспроизводительную функцию и устойчивость к стрессам.

Интерлейкин-6 (*IL6*) – ген, кодирующий цитокин интерлейкин-6 задействован в иммунном ответе, воспалении и гемопоэзе. Определяет резистентность организма к болезням и воспроизводительную функцию (выживаемость эмбрионов, течение послеродового периода).

PTPLAD2 (HACD4) – это ген, принимающий участие в метаболизме липидов и внутриклеточной сигнализации. Хотя его точные функции до конца не изучены, исследования связывают его с рядом важных биологических процессов.

KIAA1797 – это малоизученный ген, кодирующий белок с предполагаемой ролью в клеточных процессах, связанных с организацией цитоскелета и внутриклеточным транспортом. Экспрессируется в семенниках и яичниках, что предполагает возможное участие в сперматогенезе и оогенезе.

MIR491 – это ген, кодирующий микроРНК (короткую некодирующую РНК), которая регулирует экспрессию других генов на посттранскрипционном уровне.

Предполагается связь с фертильностью, например, через контроль апоптоза в яйцеклетках

TUBD1 (Tubulin Delta 1) – это ген, кодирующий дельта-тубулин, один из членов семейства тубулиновых белков, которые являются ключевыми структурными компонентами микротрубочек. Полиморфизмы *TUBD1* могут служить маркерами качества спермы у быков. Возможна связь с врожденными дефектами, обусловленными дисфункцией ресничек.

SLC37A1 – это ген, кодирующий белок-транспортер, принадлежащий к семейству переносчиков сахарофосфатов. Исследуется его роль в функционировании половых желез.

MNS1 – это ген, кодирующий белок, критически важный для мейоза и формирования жгутиков сперматозоидов. Мутации могут снижать оплодотворяющую способность спермы. Экспрессия *MNS1* может влиять на устойчивость сперматозоидов к замораживанию.

CCDC168 – это ген, кодирующий белок с характерными спиральными (coiled-coil) доменами, чьи функции активно изучаются. Полиморфизмы могут влиять на качество спермы и оплодотворяющую способность.

FSHR – это ген, кодирующий рецептор фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который играет центральную роль в регуляции репродуктивной функции у млекопитающих. Полиморфизмы влияют на овариальный резерв у коров, эффективность

суперовуляции при трансплантации эмбрионов и у быков ассоциирован с качеством спермы.

INHBA – это ген, кодирующий β A-субъединицу белков семейства ингибинов и активинов, которые играют ключевую роль в регуляции репродуктивной системы и других физиологических процессов. Уровень экспрессии *INHBA* коррелирует с качеством ооцитов у коров, эффективностью суперовуляции при ЭКО и у быков влияет на сперматогенез.

BMP4 – это ген, кодирующий белок из семейства костных морфогенетических белков (BMP), который относится к суперсемейству TGF- β . Этот белок очень важен для эмбрионального развития, дифференцировки клеток и регуляции тканевого гомеостаза. Нарушение регуляции *BMP4* ассоциировано с развитием кистозных образований яичников и патологическим эндометриозом.

GDF9 принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста (TGF- β) и является одним из основных регуляторов фолликулогенеза и овуляции у млекопитающих. Генетические вариации в *GDF9* могут изменять динамику развития антральных фолликулов и влиять на результативность процедуры суперовуляции в репродуктивных технологиях, включая ЭКО.

KITLG представляет собой важный ген, ответственный за кодирование особого белкового соединения – лиганда, который вступает во взаимодействие с клеточными рецепторами и участвует в контроле множества биологических процессов в организме. Особую значимость *KITLG* имеет в следующих биологических процессах: управление стволовыми клетками, регуляция процессов пигментации; контроль репродуктивных функций. Снижение активности данного гена способствует ухудшению качественных показателей спермы у быков.

ESR1 является фундаментальным геном, который отвечает за синтез основного рецептора эстрогена и играет центральную роль в восприятии и реализации эффектов эстрогенов в организме, что критически важно для нормального функционирования репродуктивной системы, а также метаболизма и роста тканей. Полиморфизмы (например, *PvuII* и *XbaI*) влияют на оплодотворяемость коров и эффективность ЭКО и суперовуляции.

PTGS2, также известный как COX-2 (Циклооксигеназа-2) – это ген, кодирующий ключевой фермент синтеза простагландинов, участвует в регуляции воспалительных реакций, репродуктивной функции и ряда ключевых физиологических механизмов. Генетические вариации этого гена ассоциированы с успешностью искусственного осеменения и показателями эмбриональной жизнеспособности.

Ген *RBP4* отвечает за синтез ретинол-связывающего белка, который осуществляет транспорт витамина А в организме. Играет ключевую роль в метаболизме жиров, репродукции и зрении. Низкий

уровень *RBP4* у коров связан с нарушением половых циклов и снижением оплодотворяемости.

SPATA17 – это ген, кодирующий белок, специфически экспрессирующийся в семенниках и играющий критическую роль в процессе сперматогенеза. Полиморфизмы могут влиять на морфологию сперматозоидов и оплодотворяющую способность спермы.

LHCGR – это ген, кодирующий рецептор лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гонадотропина (ХГЧ), играющий ключевую роль в репродуктивной системе млекопитающих. Полиморфизмы влияют на эффективность искусственного осеменения и гормональную стимуляцию (синхронизацию охоты)

На 16-й хромосоме зафиксировали следующие гены: *RNF207*, *CHD5*, *KCNAB2*, *NPHP4*, *PLAG1*, *CHST11*, *SPEF2*, *SLC2A5*, *HSD17B7*, *PPP3CA*, *BMPRI1B*.

RNF207 – это ген, кодирующий белок из семейства E3 убиквитин-лигаз, содержащий характерный RING-домен. Эти белки участвуют в посттрансляционной модификации других белков через систему убиквитин-протеасомного распада, играя ключевую роль в клеточной регуляции. Влияет на сердечно-сосудистые патологии (аритмогенные синдромы), онкологические процессы (из-за нарушения контроля деления клеток) и репродуктивные нарушения.

CHD5 – это ген, кодирующий белок из семейства хромодомов-геликаз ДНК-связывающих белков (CHD), которые играют ключевую роль в эпигенетической регуляции, ремоделировании хроматина и контроле экспрессии генов. Часто инактивируется при нейробластомах, глиомах и других опухолях. Мутации могут влиять на когнитивные функции и развитие ЦНС и затрагивает бесплодие и эмбриональную смертность.

KCNAB2 – это ген, кодирующий β 2-субъединицу потенциал-зависимых калиевых каналов (Kv), которые играют ключевую роль в регуляции электрической возбудимости клеток. Может вызывать эпилепсию, атаксию, изменения в реполяризации желудочков и дисфункцию гладкой мускулатуры матки.

NPHP4 – это ген, кодирующий белок нефроцистин-4, который играет критическую роль в функционировании первичных ресничек (цилий) – клеточных структур, выполняющих сенсорные и сигнальные функции. Связан с врожденными дефектами почек и снижением фертильности при нарушении функции ресничек в половых путях.

PLAG1 – цинк-пальцевый транскрипционный фактор, регулирующий клеточный рост и дифференцировку. Экспрессируется преимущественно в мышечной ткани, молочной железе и на эмбриональных стадиях развития.

Фермент, синтезируемый геном *CHST11*, катализирует сульфатирование хондроитина – критический этап биосинтеза протеогликанов. Нарушения этой реакции, вызванные полиморфизмами гена, могут провоцировать патологии суставов у сельскохозяйственных животных.

SPEF2 – это ген, отвечающий за синтез белка, критически важного для формирования и функционирования жгутиков сперматозоидов и ресничек. Он играет ключевую роль в мужской фертильности, а также участвует в работе реснитчатых клеток других тканей. Может влиять на качество спермы быков и развитие зародыша через функцию ресничек.

SLC2A5 – это ген, оказывающий влияние на белок GLUT5. Выступает высокоспецифичным переносчиком фруктозы на клеточном уровне. Влияет на функции сперматогенеза.

HSD17B7 – это ген, отвечающий за биосинтез ферментативного белка. Принимает главное участие в метаболизме стероидов и биосинтезе холестерина. Влияет на синтез холестерина – предшественника молочного жира. Может быть связан с фертильностью коров (через метаболизм прогестерона). Полиморфизмы *HSD17B7* могут влиять на устойчивость к кетозам и другим обменным нарушениям.

PPP3CA – это ген, кодирующий каталитическую субъединицу кальций-зависимой серин/треониновой протеинфосфатазы, известной как кальциневрин Аα. Этот фермент играет ключевую роль в клеточной сигнализации, особенно в кальций-зависимых путях. Может влиять на устойчивость к инфекциям. Возможна роль в оплодотворяющей способности спермы быков.

BMPRI1B – это ген, кодирующий рецептор костных морфогенетических белков (BMP), который играет ключевую роль в передаче сигналов TGF-β суперсемейства. Вызывает репродуктивные нарушения, синдром гиперстимуляции яичников и бесплодие.

На текущем этапе исследований влияние многих генов на репродуктивные функции коров голштинской породы остается недостаточно изученным. Дальнейшее исследование гаплогенов даст возможность оценить их селекционную ценность при работе с Уральской популяцией скота.

Идентификация молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с прерыванием эмбриогенеза на ранних стадиях развития и показателями фертильности, представляет собой стратегически важное направление для современной генетики и селекции. В условиях глобальных изменений особую актуальность приобретает задача увеличения выхода жизнеспособного молодняка, что является ключевым фактором формирования конкурентоспособного поголовья и обеспечения продовольственной безопасности России.

Данная работа имеет особое значение для молочного животноводства, где повышение репродуктивной эффективности напрямую влияет на экономическую устойчивость отрасли. Перспективы исследований связаны с внедрением современных методов геномного анализа, позволяющих выявлять ценные генетические варианты для совершенствования селекционных программ.

Библиографический список

1. Гетманцева Л. В., Шевцова В. С., Колосова М. А., Романенкова О. С., Костюнина О. В. Исследование гаплотипов фертильности у голштинских коров голландского происхождения в условиях ростовской области // Главный зоотехник. 2020. № 4. С. 36–40. DOI: 10.33920/sel-03-2004-05.
2. Форнара М. С., Костюнина О. В., Филипченко А. А., Сермягин А. А., Зиновьева Н. А. Система определения полиморфизма *SUGT1*, ассоциированного с гаплотипом фертильности симментальского скота FH4 // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2019. № 3. С. 92–97. DOI: 10.26155/vet.zoo.bio.201903015.
3. Исупова Ю. В., Ачкасова Е. В. Перспективы использования оценки геномной племенной ценности в селекции молочного скота в условиях Удмуртской Республики // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2021. № 4 (90). С. 307–311.
4. Нарышкина Е. Н., Сермягин А. А. Оценка генетической и геномной вариабельности признаков фертильности быков-производителей на основе локусов в геноме, ассоциированных с давлением отбора (обзор) // Достижения науки и техники АПК. 2020. № 9. С. 64–72. DOI: 10.24411/0235-2451-2020-10912.
5. Романенкова О. С., Волкова В. В., Костюнина О. В., Зиновьева Н. А. Исследование Российской популяции голштинского и голштинизированного черно-пестрого купного рогатого скота на наличие мутации в гене *TFB1M*, ассоциированного с гаплотипом HH5 // Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и сельскохозяйственной микробиологии: сборник тезисов докладов 19-й Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти академика РАСХН Георгия Сергеевича Муромцева. Москва, 2019. С. 119–120.
6. Кузнецова М. К., Кислякова Е. М., Исупова Ю. В. Достоверность учёта данных как один из способов повышения точности при оценке племенной ценности // Аграрная Россия. 2022. № 1. С. 27–30. DOI:10.30906/1999-5636-2022-1-27-30

7. Лукьянов А. А., Тюлебаев С. Д., Косилов В. И. Использование возможностей геномной оценки крупного рогатого скота в РФ // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и зоотехнии: сборник материалов Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию доктора сельскохозяйственных наук, профессора кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы и фармакологии ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ Ляпина Олега Абдулхаковича. Оренбург, 2022. С. 132–137.
8. Абдельманова А. С., Сермягин А. А., Доцев А. В., Родионов А. Н., Столповский Ю. А., Зиновьева Н. А. Полногеномные исследования структуры популяций российских локальных пород черно-пестрого корня // Генетика. 2022. Т. 58. № 7. С. 786–797. DOI: 10.31857/S0016675822070025.
9. Ганиев А. С., Сибатуллин Ф. С., Шайдуллин Р. Р., Фаизов Т. Х. Сервис-период и молочная продуктивность коров с разными генотипами CSN3 и DGAT1 // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. 2018. № 2. С. 67–72.
10. Иванова И. П., Троценко И. В. Применение селекционно-генетических параметров в племенной работе с молочным скотом // Вестник КрасГАУ. 2019. № 3 (144). С. 65–70.
11. Яковлев А. Ф. Вклад гаплотипов в формирование племенных и воспроизводительных качеств животных (обзор) // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. № 2. С. 5–18. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbio.2019.2.5-18.
12. Недашковский И. С., Контэ А. Ф., Сермягин А. А. Параметры генетической взаимосвязи по STR- и SNP-маркерам недостатков экстерьера дочерей голштинских быков-производителей с уровнем гомозиготности и геномного инбридинга отцов // Достижения науки и техники АПК. 2024. Т. 38, № 2. С. 46–52. DOI: 10.53859/02352451_2024_38_2_46.
13. Лешонок О. И., Ткаченко И. В., Севостьянов М. Ю. Особенности экстерьера и продолжительность хозяйственного использования потомков голштинских быков-производителей в Свердловской области // Достижения науки и техники АПК. 2024. Т. 38, № 1. С. 52–56. DOI: 10.53859/02352451_2024_38_1_52.
14. Модоров М. В., Файрушина К. Р., Клещева А. А. Воспроизводство племенного голштинизированного черно-пестрого скота в Свердловской области. // Достижения науки и техники АПК. 2022. Т. 36, № 8. С. 67–71. DOI: 10.53859/02352451_2022_36_8_67.
15. Guarini A. R., Lourenco D. A. L., Brito L. F., Sargolzaei M., Baes C. F., Miglior F., Misztal I., Schenkel F. S. Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle // Journal of Dairy Science. 2019. No. 102, Iss. 2. Pp. 1341–1353. DOI: 10.3168/jds.2018-15038.
16. Garcia A. O., Otto P. I., Glatzl Junior L. A., Rocha R. F. B., Dos Santos M. G., de Oliveira D. A., da Silva M. V. G. B., Panetto J. C. D. C., Machado M. A., Verneque R. D. S., Guimarães S. E. F. Pedigree reconstruction and population structure using SNP markers in Gir cattle // Journal of Applied Genetics. 2023. No. 64 (2). Pp. 329–340. DOI: 10.1007/s13353-023-00747-x.
17. Ma L., Cole J. B., Da Y., VanRaden P. M. Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits // Journal of Dairy Science. 2019. Vol. 102, Iss. 4. Pp. 3735–3743. DOI: 10.3168/jds.2018-15269.
18. Huang M., Liu X., Zhou Y., Summers R. M., Zhang Z. BLINK: a package for the next level of genome-wide association studies with both individuals and markers in the millions // GigaScience. 2019. No. 8 (2). Article number giy 154. DOI: 10.1093/gigascience/giy154.
19. Pausch H., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Flisikowski K., Wurmser K., Jansen S., Jung S., Schnicke A., Wittek T., Rudy K. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle // BMC Genomics. 2015. No. 16 (1). Article number 312. DOI: 10.1186/S12864-015-1483-7.
20. Wang J., Zhou Z., Zhang Z., Li H., Liu D., Zhang Q., Bradbury P. J., Buckler E. S., Zhang Z. Expanding the BLUP alphabet for genomic prediction adaptable to the genetic architectures of complex traits // Heredity. 2018. Vol. 121 (6). Pp. 648–662. DOI: 10.1038/s41437-018-0075-0.
21. Sahana G., Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbrandtsen B. Novel Harmful Recessive Haplotypes Identified for Fertility Traits in Nordic Holstein Cattle // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. Iss. 12. Article number 82909. DOI: 10.1371/journal.pone.0082909.
22. Sugimoto M., Gotoh Y., Kawahara T., Sugimoto Y. Molecular Effects of Polymorphism in the 3'UTR of Unc5 homolog C Associated with Conception Rate in Holsteins // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. Iss. 7. Article number 0131283. DOI: 10.1371/journal.pone.0131283.
23. VanRaden M., Olson K. M., Null D. J., Hutchison J. L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // Journal of Dairy Science. 2011. Vol. 94, Iss. 12. Pp. 6153–6161. DOI: 10.3168/JDS.2011-4624.

Об авторах:

Олег Александрович Шевкунов, специалист по работе с РИНЦ, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия, ORCID 0000-0003-2975-0633, AuthorID 956848.

E-mail: Xoshyn@gmail.com

Ольга Александровна Быкова, доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия,

ORCID 0000-0002-0753-1539, AuthorID 663503. *E-mail: olbyk75@mail.ru*

Анастасия Андреевна Зырянова, аспирант кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия, ORCID 0009-0008-1435-8210,

AuthorID 1123090. *E-mail: agata.lis.00@mail.ru*

Андрей Александрович Ярышкин, научный сотрудник, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия; старший научный сотрудник, Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия;

ORCID 0000-0002-9215-5952, AuthorID. 777264. *E-mail: x2580x@yandex.ru*

Ольга Васильевна Костюнина, доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия,

ORCID 0000-0001-8206-3221, AuthorID 147325. *E-mail: kostolan@yandex.ru*

References

1. Getmantseva L. V., Shevtsova V. S., Kolosova M. A., Romanenkova O. S., Kostyunina O. V. An investigation of fertility haplotypes in Holstein cows of Dutch origin under environments of the Rostov region. *Head of Animal Breeding*. 2020; 4: 36–40. DOI: 10.33920/sel-03-2004-05. (In Russ.)

2. Fornara M. S., Kostyunina O. V., Filipchenko A. A., Sermyagin A. A., Zinov'eva N. A. System for determining SUGT1 polymorphism associated with fertility of simutal cattle FH4 happotype. *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2019; 3: 92–97. DOI: 10.26155/vet.zoo.bio.201903015. (In Russ.)

3. Isupova Yu. V., Achkasova E. V. Prospects for the use of assessment of genomic breeding value in the selection of dairy cattle in the conditions of the Udmurt Republic. *Izvestiya Orenburg State Agrarian University*. 2021; 4 (90): 307–311. (In Russ.)

4. Naryshkina E. N., Sermyagin A. A. Assessment of genetic and genomic variability of fertility traits in stud bulls based on loci associated with selection pressure (review). *Achievements of Science and Technology in Agro-Industrial Complex*. 2020; 9 (34): 64–72. DOI: 10.24411/0235-2451-2020-10912. (In Russ.)

5. Romanenkova O. S., Volkova V. V., Kostyunina O. V., Zinov'eva N. A. Study of the Russian population of Holstein and Holsteinized black-and-white cattle for the presence of a mutation in the TFB1M gene associated with the HH5 haplotype. *Biotechnology in crop production, livestock production and agricultural microbiology: a collection of abstracts of the 19th All-Russian Conference of Young Scientists, dedicated to the memory of Academician of the Russian Academy of Sciences Georgy Sergeevich Muromtsev*. Moscow, 2019. Pp. 119–120. (In Russ.)

6. Kuznetsova M. K., Kislyakova E. M., Isupova Yu. V. Reliability of data accounting as one of the ways to increase accuracy in assessing breeding value. *Agrarian Russia*. 2022; 1: 27–30. DOI: 10.30906/1999-5636-2022-1-27-30. (In Russ.)

7. Luk'yanov A. A., Tyulebaev S. D., Kosilov V. I. Using the possibilities of genomic assessment of cattle in the Russian Federation. *Current problems of veterinary medicine and animal science: a collection of materials from the National Scientific and Practical Conference with international participation, dedicated to the 80th anniversary of Doctor of Agricultural Sciences, Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise and Pharmacology Orenburg GAU Lyapina Olega Abdulkhakovicha*. Orenburg, 2022. Pp. 132–137. (In Russ.)

8. Abdel'manova A. S., Sermyagin A. A., Dotsev A. V., Rodionov A. N., Stolpovskiy Yu. A., Zinov'eva N. A. Whole-genomic studies of the populations' structure in the Russian local Black-Pied breeds. *Russian Journal of Genetics*. 2022; 7 (58): 786–797. DOI: 10.31857/S0016675822070025. (In Russ.)

9. Ganiev A. S., Sibagatullin F. S., Shaydullin R. R., Faizov T. Kh Service period and milk productivity of cows different genotypes CSN3 and DGAT1. *Academic notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. Bauman*. 2018; 2 (234): 67–72. (In Russ.)

10. Ivanova I. P., Trotsenko I. V. The application of selection and genetic parameters in breeding work with dairy cattle. *Bulletin of KrasSAU*. 2019; 3 (144): 65–70. (In Russ.)

11. Yakovlev A. F. Contribution of haplotypes in the formation of breeding and reproductive traits of animals. *Problems of Productive Animal Biology*. 2019; 2: 5–18. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.2.5-18. (In Russ.)

12. Nedashkovskiy I. S., Konte A. F., Sermyagin A. A. Parameters of genetic correlation by STR and SNP markers of defects in the exterior of daughters of holstein sires with the level of homozygosity and ge-

nomics inbreeding of fathers. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2024; 2 (38): 46–52. DOI: 10.53859/02352451_2024_38_2_46. (In Russ.)

13. Leshonok O. I., Tkachenko I. V., Sevostyanov M. Yu. Features of the exterior and duration of economic use of the descendants of Holstein bulls in the Sverdlovsk region. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2024; 1 (38): 52–56. DOI: 10.53859/02352451_2024_38_1_52. (In Russ.)

14. Modorov M. V., Fayrushina K. R., Kleshcheva A. A. Reproduction of breeding holsteinized Black-and-White cattle of the Sverdlovsk region. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2022; 8 (36): 67–71. DOI: 10.53859/02352451_2022_36_8_67. (In Russ.)

15. Guarini A. R., Lourenco D. A. L., Brito L. F., Sargolzaei M., Baes C. F., Miglior F., Misztal I., Schenkel F. S. Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102 (2): 1341–1353. DOI: 10.3168/jds.2018-15038.

16. Garcia A. O., Otto P. I., Glatzl Junior L. A., Rocha R. F. B., Dos Santos M. G., de Oliveira D. A., da Silva M. V. G. B., Panetto J. C. D. C., Machado M. A., Verneque R. D. S., Guimarães S. E. F. Pedigree reconstruction and population structure using SNP markers in Gir cattle. *Journal of Applied Genetics*. 2023; 64 (2): 329–340. DOI: 10.1007/s13353-023-00747-x.

17. Ma L., Cole J. B., Da Y., VanRaden P. M. Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. *Journal of Dairy Science*. 2019; Vol. 102 (4): 3735–3743. DOI: 10.3168/jds.2018-15269.

18. Huang M., Liu X., Zhou Y., Summers R. M., Zhang Z. BLINK: a package for the next level of genome-wide association studies with both individuals and markers in the millions. *GigaScience*. 2019; 8 (2): giy154. DOI: 10.1093/gigascience/giy154.

19. Pausch H., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Flisikowski K., Wurmser K., Jansen S., Jung S., Schnicke A., Wittek T., Rudy K. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics*. 2015; 16 (1): 312. DOI: 10.1186/S12864-015-1483-7.

20. Wang J., Zhou Z., Zhang Z., Li H., Liu D., Zhang Q., Bradbury P. J., Buckler E. S., Zhang Z. Expanding the BLUP alphabet for genomic prediction adaptable to the genetic architectures of complex traits. *Heredity*. 2018; 121 (6): 648–662. DOI: 10.1038/s41437-018-0075-0.

21. Sahana G., Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbrandtsen B. Novel harmful recessive haplotypes identified for fertility traits in Nordic Holstein cattle *PLoS ONE*. 2013; 8 (12): 82909. DOI: 10.1371/journal.pone.0082909.

22. Sugimoto M., Gotoh Y., Kawahara T., Sugimoto Y. Molecular Effects of polymorphism in the 3'UTR of Unc5 homolog C associated with conception rate in Holsteins. *PLoS ONE*. 2015; 10 (7): 0131283. DOI: 10.1371/journal.pone.0131283.

23. VanRaden M., Olson K. M., Null D. J., Hutchison J. L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science*. 2011; 94 (12): 6153–6161. DOI: 10.3168/JDS.2011-4624.

Authors' information:

Oleg A. Shevkunov, RSCI specialist, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia, ORCID 0000-0003-2975-0633, AuthorID 956848. *E-mail: Xoshyn@gmail.com*

Olga A. Bykova, doctor of agricultural sciences, professor of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia, ORCID 0000-0002-0753-1539, AuthorID 663503. *E-mail: olbyk75@mail.ru*

Anastasiya A. Zyryanova, graduate student of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, ORCID 0009-0008-1435-8210, AuthorID 1123090. *E-mail: agata.lis.00@mail.ru*

Andrey A. Yaryshkin, research scientist, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia; senior researcher, Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0002-9215-5952, AuthorID 777264. *E-mail: x2580x@yandex.ru*

Olga V. Kostyunina, doctor of biological sciences, professor of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia, ORCID 0000-0001-8206-3221, AuthorID 147325. *E-mail: kostolan@yandex.ru*