

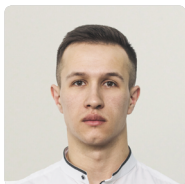
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В КОСТРОМСКОЙ ПОРОДЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ БУРЫХ ПОРОД (ОБЗОР)

© Баданина Л.С., Лемякин А.Д.,
Чаицкий А.А., Сабетова К.Д.



Лада Сергеевна Баданина

Костромская государственная сельскохозяйственная академия
Караваево, Российская Федерация
e-mail: ladabadanina21@gmail.ru
ORCID: 0000-0002-1286-3714



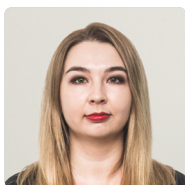
Александр Дмитриевич Лемякин

Костромская государственная сельскохозяйственная академия
Караваево, Российская Федерация
e-mail: whichspecial@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7737-6351



Алексей Александрович Чаицкий

Костромская государственная сельскохозяйственная академия
Караваево, Российская Федерация
e-mail: aleksei_chaitskiy@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5853-3809



Ксения Дмитриевна Сабетова

Костромская государственная сельскохозяйственная академия
Караваево, Российская Федерация
e-mail: kseniyasabetova@mail.ru
ORCID: 0000-0003-3282-4779

Глобальное внедрение молекулярно-генетических технологий во все сферы племенного дела началось в первые годы XXI века. Возникшие преобразования навсегда изменили существовавший на тот момент первоначальный образ молочного скотоводства. Применение современных методов селекции в последние десятилетия привело к значительному росту продуктивности молочного скота. Наряду с этим в популяциях крупного рогатого скота стали накапливаться рецессивные летальные аллели, названные гаплотипами фертильности. Отрицательное действие сильно отразилось как на экономической эффективности хозяйств, так и на самих животных: существенно снизился уровень продуктивного долголетия коров. Гаплотипом называют участок или сегмент ДНК, передающийся потомкам от родителей как единое целое. Изучение гаплотипов в геномах животных имеет важное значение для понимания вариаций их влияния на формирование фенотипа, на этиологию и патогенез заболеваний. В представленном обзоре рассматриваются генетические аномалии, присущие бурому швицкому скоту.

Исследование на их носительство особенно актуально для костромской породы крупного рогатого скота. В настоящее время в бурой швицкой породе регистрируется 5 гаплотипов фертильности (SDM, SAA, SMA, Weaver, BH2), ассоциированных с эмбриональной и ранней постэмбриональной смертностью на различных стадиях. Определяются возможные причины распространения гаплотипов фертильности в популяциях крупного рогатого скота, а именно: постоянное использование в практике искусственного осеменения быков, являющихся скрытыми носителями мутации, большой промежуток времени от возникновения до выявления мутации, составляющий примерно 18–59 лет. Отмечается ключевая роль ДНК-диагностики в контроле и ликвидации гаплотипов фертильности в популяции племенного скота, сосредоточенного на территории Российской Федерации, как следствие, генетических дефектов.

Крупный рогатый скот, костромская порода, воспроизводительная способность, генетические дефекты, гаплотипы фертильности.

Благодарность

Статья подготовлена в рамках государственного задания Министерства сельского хозяйства РФ № И123052300046-2.

Введение

Снижение смертности телят является важной задачей в отношении популяции крупного рогатого скота как для сохранения здоровья животных, так и по экономическим причинам. По сообщению J.F. Мее, в общемировом масштабе потери телят крупного рогатого скота, включая поздние аборт и мертворождения, достигают 10% (Мее, 2020).

Выживаемость телят и телок относится к числу менее часто изучаемых функциональных признаков молочного скота. На смертность молодняка племенного скота может влиять множество факторов. Наиболее важными из них выступают респираторные заболевания и диарея; наряду с ними различные экологические и физиологические факторы.

С внедрением молекулярно-генетических технологий в популяциях крупного рогатого скота был идентифицирован ряд генетических вариантов, predisposing к высокой перинатальной смертности. Картирование локусов, влияющих на восприимчивость к заболеваниям и успешность выращивания

животных, затруднено из-за их низкой наследуемости.

Воспроизводительная способность коров обусловлена большим числом независимых факторов, к которым многие авторы относят срок оплодотворения после первого осеменения, регулярность половых циклов, продолжительность межотельных и сервис-периодов, а также эмбриональную смертность (Стрекозов и др., 2017; Сударев и др., 2016; Улимбашев, Хуранов, 2017).

Ряд авторов, изучающих влияние паратипических факторов на молочную продуктивность и воспроизводительную способность крупного рогатого скота, подтверждают, что ранее указанные факторы могут быть определены не только индивидуальными, но и генетическими особенностями организма, проявляющимися в изменчивых погодно-климатических условиях, условиях содержания и кормления (Абылкасымов и др., 2014; Басонов, Колесникова, 2016; Мишхожев и др., 2017).

Цель работы – провести обзор литературных источников, касающихся состояния вопроса о наличии в костромской

породе крупного рогатого скота генетических аномалий, характерных для родственных бурых пород, и степени их распространенности в популяции. Собранные сведения послужат основой для проведения экспериментальных исследований в данном направлении, а также ориентиром в практической селекционно-племенной работе по исключению из воспроизводства животных – носителей летальных генов, оздоровлению племенного поголовья крупного рогатого скота региона и недопущению фенотипического проявления этих мутаций, наносящих существенный экономический ущерб сельскохозяйственным предприятиям.

Задачи исследования:

- 1) провести подбор современных литературных источников об осуществлении тестирования крупного рогатого скота костромской породы на носительство наследственных заболеваний родственных бурых пород;
- 2) составить литературный обзор изученных источников;
- 3) сделать выводы о вопросе тестирования крупного рогатого скота костромской породы на носительство наследственных заболеваний родственных бурых пород.

Научная новизна исследования

В настоящее время среди современных научных исследований недостаточное внимание уделяется вопросу тестирования крупного рогатого скота отечественных пород на носительство наследственных заболеваний родственных пород. Улучшение хозяйственно полезных признаков отечественных коров с помощью родственных пород импортного происхождения способствовало не только повышению генетического разнообразия, но и накоплению в геноме наследственных аномалий, присущих улучшающей породе. При этом доля кровности по улучшающей породе ежегодно повышается, что

видно по результатам многочисленных исследований и данным бонитировок (Шичкин и др., 2023).

Материал и методы исследования

Для выполнения работы были использованы базы данных электронных библиотек eLibrary (<https://elibrary.ru>), КиберЛенинка (<https://cyberleninka.ru>) и ResearchGate (<https://www.researchgate.net>). Изучена информация из 73 литературных источников, из которых 36 были включены в текст публикации. При подготовке обзорной статьи использовались общепринятые методы научных исследований, такие как индукция, дедукция, анализ, синтез и описание.

Результаты исследований

С ростом молочной продуктивности в популяциях некоторых пород наблюдается тенденция снижения фертильности (т. е. воспроизводительной способности) коров и показателя выхода живых телят на 100 маток. По литературным данным, такая закономерность обусловлена генетическими причинами, что является актуальной проблемой для костромского скота (Cooper et al., 2013; Venhoranta et al., 2014; Null et al., 2017; Guarini et al., 2018, Sabetova et al., 2021).

По мнению Е.А. Гладырь с соавторами, в современном молочном скотоводстве снижение репродуктивной функции, детерминированное генетическими факторами, в последующем названными гаплотипами фертильности, играет значимую роль в селекции аборигенных пород (Гладырь и др., 2018).

Фундаментом крупномасштабной селекции в молочном скотоводстве является высокая интенсивность использования ценных быков-производителей.

Как правило, ведущая роль в формировании продуктивности и совершенствовании стада отдается быкам, обладающим

высокой племенной ценностью. Согласно Н.А. Зиновьевой, накопление генетических дефектов в популяциях возникает в результате частого использования быков, которые с большой долей вероятности оказываются носителями генетических аномалий (Зиновьева и др., 2015).

Одной из лучших пород комбинированного направления продуктивности на территории Российской Федерации является костромская порода крупного рогатого скота.

Она была выведена в XIX веке путем сложного воспроизводительного скрещивания на территории Костромской области, в крупных животноводческих хозяйствах Костромского и Нерехтского районов. За основу породы взят местный великорусский скот, который скрещивали с быками импортных пород – холмогорской, вильстермаршской, симментальской, айрширской и бурой швицкой. В процессе селекционной работы обычный беспородный скот постепенно изменялся и приобретал наиболее ценные характеристики высокой продуктивности. В 1944 году порода была официально утверждена и приобрела вид, характерный для нее в настоящее время.

Теперь это одна из самых любимых фермерами центральных регионов РФ (за хорошую продуктивность) порода крупного рогатого скота комбинированного типа.

Особь очень устойчивы к болезням и перепадам климата. Отличительная особенность животных этой породы – стремительное увеличение живой массы. Коровы костромской породы обладают крепким телосложением, наиболее желательным для промышленного применения, высокой сопротивляемостью к различного рода заболеваниям, в т. ч. к лейкемии, а также длительным периодом хозяйственного использования. Молоко коров славится высоким содержанием белка и его хорошим соотношением с жиром.

Среди отечественных пород молочно-мясного направления за весь период хозяйственного использования костромская порода занимает третье-четвертое места по продуктивности молока и первое место по общему количеству молочного жира и белка в нем. По мнению исследователей Костромской государственной сельскохозяйственной академии, коровы костромской породы обладают высоким генетическим потенциалом с точки зрения молочной продуктивности. При использовании традиционных методов содержания и кормления костромская корова способна давать от 3,5 до 5 тыс. л молока в год. Если же хозяйство работает по современным интенсивным технологиям, то средние удои могут достигать 5–6 тыс. л. Молоко имеет довольно хорошие показатели жирности на уровне 3,8%, содержание белка около 3,5%. Скорость молокоотдачи 1,5 кг/мин. Фиксировались случаи получения 14–16 т молочной продукции в год от рекордсменок (Федосенко и др., 2016; Баранова и др., 2019).

В последнее десятилетие в связи с приоритетом получения скота молочного направления продуктивности за счет чистопородного разведения и использования быков бурой швицкой породы американской, австрийской и канадской селекции ведется совершенствование наиболее ценных племенных и продуктивных качеств скота костромской породы (Баранов, Шалугин, 2011; Федосенко, 2012).

Внутренним фактором, влияющим на смертность телят, выступает инбридинг. Коэффициент инбридинга описывает вероятность того, что две аллели идентичны по происхождению. Снижение производительности из-за инбридинга известно как инбредная депрессия. Возникшая динамика инбридинга, связанная с увеличением гомозиготности, является положительной для экспрессии рецессивных дефектов (Miglior, 2000).

В исследованиях С.Г. Белокурова с соавторами, направленных на изучение генетической характеристики генеалогической структуры крупного рогатого скота костромской породы, высокий уровень гомозиготности объясняется тем, что использование семени ограниченного числа быков-производителей бурой швицкой породы и их потомков с разной долей кровности привело к элиминации некоторых аллельных вариантов EAB-локуса групп крови. «В связи с этим возникает риск снижения воспроизводительных, адаптационных и приспособительных качеств костромского скота» (Белокуров и др., 2012).

На сегодняшний день одной из основных проблем, часто возникающей в отрасли молочного скотоводства, является снижение показателей воспроизводительной способности коров. У некоторого числа пород молочного и комбинированного на-

правления продуктивности посредством геномного тестирования были обнаружены геномные участки, несущие вредные рецессивные мутации. Для селекционеров наибольшее значение представляют геномные данные по летальным рецессивным гаплотипам, которые никогда не встречаются в гомозиготном состоянии у живых коров (Яковлев, Племяшов, 2017).

Гаплотип – это комбинация аллелей (последовательностей ДНК) в смежных участках хромосомы, которые наследуются вместе. Когда теленок наследует гаплотип от отца или матери как гомозиготный рецессивный, он может родиться мертвым или умереть вскоре после рождения¹.

С целью улучшения хозяйственно полезных признаков коров костромской породы на протяжении долгого времени использовали родственную бурую швицкую породу крупного рогатого скота различной селекции, что привело к разнообразию ге-

Таблица. Гены и соответствующие им мутации, ассоциированные с гаплотипами фертильности у бурой швицкой породы крупного рогатого скота

| Гаплотип | OMIA ID | Ген | | Полиморфизм | Локализация |
|----------|-------------|------------|---|---|-----------------------|
| | | символ | наименование (дефект) | | |
| SDM | 001247-9913 | SPAST | Спинальная демиелинизация (spinal dysmyelination) | 11:g.14760164G>A, c.1964G>A, p.Arg560Glu. | 11 хромосома |
| SAA | 000059-9913 | SOUX | Синдром арахномиелии и артрогрипоза (arachnomelia) | 5:g.57641332-57641333insC, c.363-364insG, p.Ala124GlyfsX42. | 5 хромосома |
| SMA | 000939-9913 | KDSR(FVTI) | Спинальная мышечная атрофия (spinal muscular atrophy) | 24:g.62138835C>T, c.490C>T, p.Ala164Thr | 24 хромосома, экзон 7 |
| Weaver | 000827-9913 | PNPLA8 | Синдром Вивера (wiwer) | 4:g.49878773C>T, c.1703G>A; p.Ser568Asn, rs800397662 | 4 хромосома |
| BH2 | 001939-9913 | TUBD1 | Гаплотип 2 (brown swiss haplotype 2) | 19:g.11063520T>C, c.757T>C, p.His210Arg, rs383232842 | 19 хромосома |

Примечание: OMIA ID – идентификационный номер в базе данных Online Mendelian Inheritance in Animals. Составлено по: Солтынская И.В., Крылова Е.В. Тестирование на носительство наследственных заболеваний крупного рогатого скота бурой швицкой породы / ФГБУ «ВГНКИ». URL: <https://www.vgnki.ru/assets/files/broshyura-o-testah-buroj-shvickoj-porody.pdf>

¹ Турбина И.С. (2006). Характеристика быков-производителей по различным генетическим маркерам: дис. ... канд. биол. наук. Москва. 112 с.

нофонда костромской породы коров и, как следствие, к возможному накоплению в ее геноме генетических мутаций, присущих бурому швицкому скоту. К одним из наиболее распространенных дефектов у животных бурой швицкой породы относятся SDM, SAA, SMA, Weaver и BH2 (табл.).

Демиелинизация позвоночника (SDM) является рецессивным врожденным нейродегенеративным заболеванием крупного рогатого скота, характеризующимся патологическими изменениями миелиновых оболочек в спинном мозге. Его возникновение характерно в основном для бурого швицкого скота американской селекции и некоторых европейских пород.

Это моногенное летальное аутосомно-рецессивное заболевание. Морфологической причиной фенотипа является двусторонняя симметричная гипо- и демиелинизация аксонов в шейном и грудном сегментах спинного мозга. Поражения особенно заметны в восходящем канатике, восходящих спинномозговых путях и нисходящих бороздчатых путях.

Основные клинические признаки проявляются сразу при рождении теленка: положение лежа на боку с легким или умеренным опистотонизмом, тремором тела и спастическим разгибанием конечностей. Общая мышечная атрофия, возникающая в результате денервации, протекает в различной степени и наиболее выражена в задних конечностях. Попытки подняться и движения конечностями отсутствуют. Однако животные проявляют внимание к окружающей обстановке, а спинальные рефлексы нормальны или слегка повышены. В положении лежа на животе теленок выглядит почти нормальным. По данным зарубежных исследователей, частота гаплотипа составляет 2,19%.

Миссенс-мутация (замена гуанина на аденин) в гене SPAST, кодирующем белок спастин в хромосоме 11. Спастин принадлежит к семейству белков AAA (АТФазы,

связанные с различной активностью клеточек), которые представляют собой группу АТФаз типа Walker. Филогенетический анализ белков AAA помещает спастин в «мейотическую» группу или подсемейство вместе с катанином, который, подобно спастину, является белком, нарушающим структуру микротрубочек и разрушающим их (Thomsen et al., 2010).

Арахномиелия обусловлена инсерцией одного нуклеотида в ген SUOX хромосомы 5. Это генетическое заболевание крупного рогатого скота, характеризующееся аномалиями скелета. Больные телята обычно рождаются мертвыми с паучьей внешностью и черепом аномальной формы. Кости конечностей удлинены (долихостеномелия) с заметным истончением диафизов, которые легко ломаются в ходе оказания принудительной помощи при родах. Дополнительные дисморфические признаки варьируются: дефекты позвоночного столба и иногда пороки развития сердца. Первоначально предполагалось, что патогенез арахномелии крупного рогатого скота напоминает патогенез синдрома Марфана у человека, который вызван мутацией в гене FBN1. Однако в ходе идентификации крупного рогатого скота с мутацией в гене FBN1 установлено, что арахномиелия фенотипически отличается от синдрома Марфана. У телят, пораженных арахномиелией, отсутствуют некоторые признаки, присущие синдрому Марфана – дряблость суставов и расширение корня аорты. Арахномиелия крупного рогатого скота наследуется как моногенный аутосомно-рецессивный признак с полной пенетрантностью. Животные-носители не проявляют никаких клинических признаков.

Вспышка арахномиелии с сотнями случаев произошла в 1980-х гг. после широкого использования высокоценного быка-производителя бурой швицкой породы. По литературным данным, частота носителей составляет 3,3%.

Предполагается, что вставка с.363–364insG приводит к сдвигу рамки, начинающемуся с аминокислотного остатка 124 в последовательности белка SUOX крупного рогатого скота (p.Ala124GlyfsX42). Из-за сдвига рамки и преждевременного стоп-кодона любой полученный мутантный белок будет содержать 42 измененных аминокислоты и потенциально может нарушать нормальную клеточную функцию. Ген SUOX кодирует молибдогемопротеин-сульфитоксидазу, конечный фермент в пути окисления серосодержащих аминокислот, и играет важную роль в развитии костей (Häfliger et al., 2021).

Спинальная мышечная атрофия обусловлена однонуклеотидной заменой в гене KDSR (FVT1) хромосомы 24. Это рецессивное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется потерей двигательной способности нейронов. Дегенерация и потеря двигательной способности вызывают прогрессирующую слабость и нейрогенную мышечную атрофию. Невропатологические результаты включают набухание двигательных нейронов, хроматолиз и потерю нейронов в вентральном роге, набухание аксонов в спинном мозге и накопление нейрофиламентов в пораженных нейронах.

Мутация гена KDSR (FVT1) возникает в первые недели жизни телят (3–6 недель) и вызывает симптомы, сходные с дефицитом витамина E или селена (беломышечная болезнь). Поначалу телята выглядят здоровыми, периодически возникают приступы потери равновесия и нарушения координации движений, из-за которых теленок постоянно спотыкается и падает. Животные при этом не теряют аппетит и остаются активными.

Главным характерным симптомом заболевания является лежачая поза теленка с вытянутыми вперед широко расставленными передними конечностями. По мере развития болезни возникают проблемы с

моторикой передних конечностей. После начинаются проблемы с дыханием из-за атрофии мускулатуры грудного отдела. Гибель наступает в течение 2–3 дней с момента, когда теленок совсем перестает подниматься на ноги. Обычно причиной смерти является пневмония, развившаяся к возрасту 6–8 недель.

Частота встречаемости носителей заболевания составляет от 4 до 6%. Частота гаплотипа регистрируется на уровне 3,61%. Ген FVT1 кодирует кетодигидросфингозин-редуктазу, частично отвечает за биосинтез гликофинголипидов и катализирует вторую стадию метаболизма центральных предшественников этого пути – сфингозина и церамида.

Прогрессирующая дегенеративная миелоэнцефалопатия крупного рогатого скота (синдром Вивера) – это нейродегенеративное заболевание у бурого швицкого скота, которое характеризуется прогрессирующей слабостью задних ног и атаксией, в то время как сенсорные и спинномозговые рефлексы остаются неизменными.

С тех пор как в 1973 году был опубликован первый отчет о случае нового аутосомно-рецессивного заболевания у чистопородного бурого швицкого скота, предпринимались усилия по идентификации гена, вызывающего прогрессирующую дегенеративную миелоэнцефалопатию крупного рогатого скота или так называемый синдром Вивера. Однако, хотя генетические механизмы, лежащие в основе других наследственных заболеваний у бурой швицкой породы, были выяснены, мутация, ответственная за синдром Вивера, остается неизвестной на сегодняшний день. Первые симптомы этого расстройства наблюдаются в возрасте 5–8 месяцев и включают атаксию, слабость в задних лапах и плетущую походку. Нормальные сенсорные и спинномозговые рефлексы сохраняются на протяжении всего течения заболевания, в то время как пораженные

животные постепенно теряют контроль над своими задними конечностями, пока не становятся лежачими, и их приходится усыплять. Гистопатологические поражения в основном наблюдаются в белом веществе спинного мозга, а наибольшая концентрация поражений наблюдается в черепно-грудном сегменте; серое вещество остается незатронутым. Дегенеративные изменения включают набухание аксонов (сфероиды), дезинтеграцию миелиновых оболочек и потерю миелина, а также аксональную атрофию вплоть до полной потери и спонгиозного статуса. Аналогичные изменения наблюдаются в пирамидах и ядрах нижней оливы, тогда как в мозжечке фиксируется уменьшенное количество клеток Пуркинье.

Это нейродегенеративное заболевание возникло в Соединенных Штатах и было завезено в стада Браунвье в Канаде и Европе в результате использования американской спермы бурой швицкой породы для искусственного осеменения, причем случаи были зарегистрированы в Швейцарии, Германии, Италии и Дании примерно через 20 лет после импорта из первых носителей. В Германии заболеваемость синдромом Вивера достигла пика в период с 1989 по 1991 год. Сообщалось о частотах вредного аллеля Вивера, достигающих 6,79% в австрийской и 6,27% в американской популяции бурой швицкой породы.

Согласно результатам McClure et al., несинонимичный SNP в PNPLA8 (rs800397662, 49878773 п. н.), скорее всего, является причинной мутацией, лежащей в основе синдрома Вивера (McClure et al., 2013). Наблюдается связь между этим SNP, обнаруженная с помощью полногеномного секвенирования, различных подходов к картированию и генотипированию, и клеточными функциями продуктов гена PNPLA8 (Kunz et al., 2016). Частота встречаемости аллеля составляет 0,26%, частота гаплотипа 1,56%.

PNPLA8 кодирует кальций-независимую фосфолипазу A_{2γ} (iPLA_{2γ}), которая является членом семейства фосфолипаз A2. Эти ферменты катализируют гидролитическое расщепление мембранных глицерофосфолипидов в положении sn-2 на свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, которые в дальнейшем могут быть преобразованы в различные биологически активные молекулы и сигнальные метаболиты. Активность iPLA_{2γ} связана с высвобождением арахидоновой кислоты и выработкой нескольких эйкозаноидов и лизолипидов, участвующих в митохондриальной биоэнергетике и передаче сигналов. Развиваются двигательные аномалии и когнитивные нарушения (McClure et al., 2013).

Гаплотипы со сниженной или отсутствующей гомозиготностью могут содержать вредные аллели, которые ставят под угрозу выживание молодых особей. Сканирование на дефицит гомозиготного гаплотипа выявило короткий сегмент на 19 хромосоме крупного рогатого скота (гаплотип 2 бурого швицкого скота, BH2), который был связан с высокой смертностью молодняка у крупного рогатого скота бурой швицкой породы (Schwarzenbacher et al., 2016).

Из всего многообразия генетических дефектов, встречающихся в популяции бурого швицкого скота и наносящих серьезный экономический ущерб, особое значение придается гаплотипу BH2.

Несущая частота BH2 постепенно увеличивалась с 4% (до 1980 года) до 20% (в настоящее время). Почти все носители происходят от бурого швицкого быка американской селекции 144488 Rancho Rustic My Design, родившегося в 1963 году. Schwarzenbacher et al. (совещание EAAP, 2012 год) обнаружили BH2 (который они обозначили как 19-1) на хромосоме 19 в диапазоне 10,6–11,7 млн оснований. Отрицательный эффект BH2 отмечается как

в американских, так и в австрийских данных по мертворождению (не фертильности), а уровень потери телят аналогичен ранее известному дефекту SMA. Не было обнаружено гомозигот по BH2 в генотипах США, Австрии или межгеномных бурых швицев. Швейцарские и австрийские исследователи недавно идентифицировали двух гомозиготных по BH2 телят, рожденных с низкой массой тела, умерших из-за слабого иммунного ответа, и теперь используют данные последовательности, чтобы определить местонахождение мутации, вызвавшей потерю теленка.

Причина эмбриональной смертности при наличии гаплотипа не ясна до тех пор, пока не будет выявлена мутация в определенном гене, с которой связан конкретный гаплотип. В настоящий момент для бурой швицкой породы описано уже 38 гаплотипов, приводящих к гибели эмбрионов. Наибольший интерес для исследователей представляет гаплотип BH2 – мутация гена TUBD1².

TUBD1 (тубулин Дельта 1) – ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с TUBD1, включают цилиарную дискинезию, первичный дефект и дефект межпредсердной перегородки. Среди связанных с ним путей – динамика клеточных соединений Сертоли-Сертоли и передача сигналов ERK. Аннотации генной онтологии (GO), относящиеся к этому гену, включают связывание GTP и структурную составляющую цитоскелета. Важным паралогем этого гена является TUBE1.

Миссенс-мутация в TUBD1 связана с высокой перинатальной и ювенильной смертностью крупного рогатого скота. Мутация локализована на общем гаплотипе, вероятно, происходящем от древнего предка крупного рогатого скота Браунви и Флекви. Гомозиготные телята страдают хроническим заболеванием дыха-

тельных путей, приводящим к снижению показателей роста и высокой смертности молодняка. Респираторные проявления напоминают ключевые особенности заболеваний, возникающих в результате нарушения функции ресничек дыхательных путей.

При первичном осмотре отмечается истощение животных, удлинение головы, также наблюдались аберрантные дыхательные шумы (т. е. форсированное везикулярное дыхание, хрипы, кашель), тахипноэ, тахикардия и чрезмерное выделение слизи из ноздрей. Анализ параметров крови выявил дефицит железа и повышенное количество моноцитов у некоторых животных, что, возможно, указывает на продолжающуюся реакцию на инфекционное заболевание. Несмотря на то, что лекарство позволяло облегчить клинические симптомы, респираторное заболевание рецидивировало неоднократно.

Г. Шварценбахер и соавторы указали, что не все гомозиготы погибают, то есть летальный ген имеет неполную пенетрантность. Автор объясняет это тем, что смертность в первый год телят, происходящих от спаривания с риском BH2, меньше ожидаемой для летального рецессивного заболевания, следовательно, некоторые телята, гомозиготные по BH2, могут достичь зрелости (Schwarzenbacher et al., 2016).

По данным полногеномно-ассоциативных исследований (GWAS), проведенных М. Frischknecht с соавторами, была обнаружена устойчивая ассоциативная связь между мутацией в гене TUBD1, обуславливающей BH2, и риском мертворождения (Frischknecht et al., 2017).

А.А. Зиминной методом ПЦР-РВ был выявлен полиморфизм гена TUBD1, ассоциированного с гаплотипом BH2, в российской популяции коров костромской породы. По результатам генотипирования

² Хвостова Е.Б., Мазур А.М. Анализ носительства летального гаплотипа BH2 / ООО «Мой ген». URL: <https://igene-ferma.com/?p=499> (дата обращения 26.06.2023).

установлено, что встречаются животные, не страдающие от заболевания, но передающие мутантную копию гена потомству. Частота встречаемости С-аллеля в популяции коров – на уровне 0,047. Анализ родословных носителей позволил определить, что они принадлежат к линии Курса 3722 (Зими́на, 2020).

Вредоносные аллели могут достигать высокой частоты в популяциях крупного рогатого скота из-за широкого использования незамеченных быков-носителей в искусственном осеменении и плейотропного воздействия на желательные признаки. Результаты проведенных исследований позволяют задействовать стратегии размножения на основе генома, для того чтобы избежать скрещивания животных-носителей и тем самым предотвратить рождение гомозиготных телят, страдающих хроническими заболеваниями, снизить экономические потери (Cole et al., 2016). Как сообщают I.M. Häfliger и соавторы, путем строгого отбора удалось очистить изучаемые популяции бурого швицкого скота от носителей синдрома Вивера и спинальной мускульной атрофии, однако при этом детектировались носители ВН2 (Häfliger et al., 2021).

Между тем увеличение в популяции доли животных, протестированных на носительство ДНК-аномалий, повышает экономический эффект от сокращения потерь молодняка, но поголовное тестирование не дает максимального экономического эффекта. Увеличить эффективность отбора возможно путем одновременной селекции по большому количеству локусов (50 и более), однако этот вопрос требует дальнейшего изучения (Upperman et al., 2019). Исследователи разрабатывают различные математические модели, позволяющие с приемлемой точностью определять потенциальных

носителей моногенных заболеваний при наименьших затратах на генотипирование животных (Biscarini et al., 2016).

Выводы

Таким образом, в ходе изучения было установлено, что доля носителей наиболее распространенных генетических дефектов среди животных бурой швицкой породы составляет: по SDM (спинальная демиелинизация) – 2,19%, SAA (синдром арахномиелии и артрогрипоза) – 3,3 %, SMA (спинальная мышечная атрофия) – 3,3%, Weaver (синдром Вивера) – 1,56% и ВН2 (гаплотип 2 бурой швицкой породы) – до 20%. Касательно костромской породы имеются данные только по ВН2 – частота встречаемости носителей выявлена на уровне 4,7%. На основании этого можно предположить наличие в популяции скота костромской породы остальных перечисленных выше генетических аномалий, характерных для бурого швицкого скота.

Представленные данные говорят о необходимости принятия мер по контролю над распространением наследственных аномалий в племенных хозяйствах, занимающихся разведением костромской породы. Среди этих мер приоритетными должны стать генетический мониторинг активной части маточного стада (как минимум, быкопроизводящей группы) и всех быков-производителей на носительство аномалий SDM, SAA, SMA, Weaver и ВН2, а также исключение носителей из племенного ядра. В условиях малочисленного поголовья считаем допустимым использовать выявленных носительниц в товарных стадах, а также для воспроизводства маточного поголовья с обязательным генетическим мониторингом их потомства, однако получение быков-производителей от таких животных должно быть исключено.

ЛИТЕРАТУРА

- Абылкасымов Д.А., Ионова Л.В., Сударев Н.П., Камынин П.С. (2014). Молочная продуктивность и показатели воспроизводительной способности коров в зависимости от отдельных факторов // Молочное и мясное скотоводство. № 1. С. 9–11.
- Баранов А.В., Шалугин Б.В. (2011). Оценка и рациональное использование генофонда костромской породы скота // Достижения науки и техники АПК. № 9. С. 48–51.
- Баранова Н.С., Парамонова Н.Ю., Гусева Т.Ю. [и др.] (2019). Костромская порода крупного рогатого скота в новом столетии: состояние и перспективы (обзор) // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. № 6. С. 533–547.
- Басонов О.А., Колесникова А.В. (2016). Влияние генотипа голштинских быков-производителей различной селекции на продуктивные показатели черно-пестрой породы // Зоотехния. № 5. С. 2–3.
- Белокуров С.Г., Бадин Г.А., Егоров О.С. [и др.] (2012). Генетическая характеристика генеалогической структуры костромской породы крупного рогатого скота // Сельскохозяйственная биология. № 4. С. 42–46.
- Гладырь Е.А., Терновская О.А., Костюнина О.В. (2018). Скрининг гаплотипа фертильности AN1 айрширской породы крупного рогатого скота Центрального и Северо-Западного региона России // АгроЗооТехника. Т. 1. № 4. С. 3–6. DOI: 10.15838/alt.2018.1.4.1
- Зими́на А.А. (2020). Полиморфизм гена TUBD1 в популяции крупного рогатого скота костромской породы // Безопасность и качество сельскохозяйственного сырья и продовольствия: сб. ст. Всерос. науч.-практ. конф. (г. Москва, 16 декабря 2020 г.). Москва: ЭЙПиСиПаблицинг. С. 105–108.
- Зиновьева Н.А. (2016). Гаплотипы фертильности голштинского скота // Сельскохозяйственная биология. Т. 51. № 4. С. 423–435. DOI: 10.15389/agrobiology.2016.4.423rus
- Зиновьева Н.А., Стрекозов Н.И., Ескин Г.В. [и др.] (2015). Моногенные наследственные дефекты и их роль в воспроизводстве // Животноводство России. № 6. С. 30–31.
- Мишхожев А.А., Айсанов З.М., Тарчоков Т.Т., Тлейншева М.Г. (2017). Молочная продуктивность голштинских коров различных линий // Зоотехния. № 9. С. 2–5.
- Солтынская И.В., Крылова Е.В. Тестирование на носительство наследственных заболеваний крупного рогатого скота бурой швицкой породы / ФГБУ «ВГНКИ». URL: <https://www.vgnki.ru/assets/files/broshyura-o-testah-buroj-shvickoj-porody.pdf> (дата обращения 26.06.2023).
- Стрекозов Н.И., Сивкин Н.В., Чинаров В.И., Баутина О.В. (2017). Оценка молочных пород по воспроизводительным и адаптационным способностям // Зоотехния. № 5. С. 2–6.
- Сударев Н.П., Шаркаева Г.А., Абылкасымов О.П. (2016). Разведение крупного рогатого скота голштинской и черно-пестрой пород в хозяйствах России, Центрального федерального округа и Тверской области // Зоотехния. № 3. С. 2–5.
- Улимбашев М.Б., Хуранов А.М. (2017). Воспроизводительные качества голштинских помесей разного уровня продуктивности // Зоотехния. № 5. С. 25–27.
- Федосенко Е.Г. (2012). Оценка племенного подбора при разведении скота костромской породы // Проблемы и перспективы аграрной науки в России: сб. ст. 11-й Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов, посв. 135-летию А.И. Стебута. Саратов: РАСХН ГНУ НИИСХ Юго-Востока Россельхозакадемии. С. 135–138.
- Федосенко Е.Г., Никонорова Н.В., Баранов А.В. (2016). Внутрилинейный подбор, кроссирование и сочетаемость линий крупного рогатого скота костромской породы // Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. № 4 (48). С. 131–135.
- Шичкин Г.И., Тяпугин Е.Е., Амерханов Х.А. [и др.] (2023). Ежегодник по племенной работе в молочном скотоводстве в хозяйствах Российской Федерации – 2022. Лесные Поляны: ФГБНУ ВНИИПД. 255 с.
- Яковлев А.Ф., Племяшов К.В. (2017). Молекулярные маркеры в повышении воспроизводства молочного скота // Генетика и разведение животных. № 4. С. 3–11.

- Biscarini F., Schwarzenbacher H., Pausch H. [et al.] (2016). Use of SNP genotypes to identify carriers of harmful recessive mutations in cattle populations. *BMC Genomics*, 17 (1), 857. DOI: 10.1186/s12864-016-3218-9
- Cole J.B., Null D.J., Vanraden P.M. (2016). Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility. *Journal of Dairy Science*, 99 (9), 7274–7288. DOI: 10.3168/jds.2015-10777
- Cooper T.A., Wiggans G.R., Null D.J., Hutchison J.L., Cole J.B. (2013). Genomic evaluation of Ayrshire dairy cattle and new haplotypes affecting fertility and stillbirth in Holstein, Brown Swiss and Ayrshire breeds. *Journal of Dairy Science*, 97 (6), 3878–3882. DOI: 10.3168/jds.2013-7427
- Frischknecht M., Bapst B., Seefried F.R. [et al.] (2017). Genome-wide association studies of fertility and calving traits in Brown Swiss cattle using imputed whole-genome sequences. *BMC Genomics*, 18 (1), 910. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4308-z>
- Guarini A.R., Sargolzaei M., Brito L.F. [et al.] (2018). Estimating the impact of deleterious recessive haplotypes AH₁ and AH₂ on reproduction in Ayrshire Cattle. *Journal of dairy Science*, 102 (6), 5315–5322. DOI: 10.3168/jds.2018-15366
- Häfliger I.M., Seefried F.R., Spengeler M., Drögemüller C. (2021). Mining massive genomic data of two Swiss Braunvieh cattle populations reveals six novel candidate variants that impair reproductive success. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 53 (1), 95. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00686-3>
- Kunz E., Rothhammer S., Pausch H. [et al.] (2016). Confirmation of a non-synonymous SNP in PNPLA₈ as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 48, 21. DOI: 10.1186/s12711-016-0201-5
- McClure M., Kim E., Bickhart D. [et al.] (2013). Fine mapping for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across NRCAM, PNPLA₈ and CTTNBP₂. *PloS One*, 8 (3), e59251. DOI: 10.1371/journal.pone.0059251
- Mee J.F. (2020). Investigation of bovine abortion and stillbirth/perinatal mortality – similar diagnostic challenges, different approaches. *Irish Veterinary Journal*, 73, 20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13620-020-00172-0>
- Miglior F. (2000). Impact of inbreeding – Managing a declining Holstein gene pool. *Proceedings of the 10th World Holstein Friesian Federation Conference Sydney*, 108–113.
- Null D.J., Hutchison J.L., Bickhart D., Vanraden P.M., Cole J.B. (2017). Discovery of a haplotype affecting fertility in Ayrshire dairy cattle and identification of putative causal variant. *Journal of Dairy Science*, 100 (2), 199.
- Sabetova K.D. [et al.] (2021). Test system for BLAD mutation diagnosis in cattle populations. *Russian Journal of Genetics*, 57, 8. 936–941. DOI: 10.1134/S1022795421080135
- Schwarzenbacher H.A., Burgstaller J., Seefried F.R. [et al.] (2016). Missense mutation in TUBD1 is associated with high juvenile mortality in Braunvieh and Fleckvieh cattle. *BMC Genomics*, 17, 400. DOI: 10.1186/s12864-016-2742-y
- Thomsen B., Nissen P.H., Agerholm J.S., Bendixen C. (2010). Congenital bovine spinal dysmyelination is caused by a missense mutation in the SPAST gene. *Neurogenetics*, 11 (2), 175–183. DOI: 10.1007/s10048-009-0214-0
- Upperman, L.R., Kinghorn B.P., MacNeil M.D., van Eenennaam A.L. (2019). Management of lethal recessive alleles in beef cattle through the use of mate selection software. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 51 (1), 36. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0477-3>
- Venhoranta H., Pausch H., Flisikowski K. [et al.] (2014). In frame exon skipping in UBE3B is associated with developmental disorders and increased mortality in cattle. *BMC Genomics*, 15 (1), 890. DOI: 10.1186/1471-2164-15-890

Сведения об авторах

Лада Сергеевна Баданина – магистрант, Костромская государственная сельскохозяйственная академия (Российская Федерация, 156530, Костромская область, пос. Караваево, Учебный городок, д. 34; e-mail: ladabadanina21@gmail.ru)

Александр Дмитриевич Лемякин – преподаватель, Костромская государственная сельскохозяйственная академия (Российская Федерация, 156530, Костромская область, пос. Караваяево, Учебный городок, д. 34; e-mail: whichspecial@gmail.com)

Алексей Александрович Чаицкий – преподаватель, Костромская государственная сельскохозяйственная академия (Российская Федерация, 156530, Костромская область, пос. Караваяево, Учебный городок, д. 34; e-mail: aleksei_chaitskiy@mail.ru)

Ксения Дмитриевна Сабетова – кандидат ветеринарных наук, доцент, Костромская государственная сельскохозяйственная академия (Российская Федерация, 156530, Костромская область, пос. Караваяево, Учебный городок, д. 34; e-mail: kseniyasabetova@mail.ru)

PREVALENCE OF HEREDITARY ANOMALIES CHARACTERISTICS OF BROWN BREEDS IN THE KOSTROMA BREED (REVIEW)

Badanina L.S., Lemyakin A.D., Chaitskii A.A., Sabetova K.D.

The global introduction of molecular genetic technologies into all areas of breeding began in the early years of the 21st century. The resulting transformations forever changed the original image of dairy cattle breeding that existed at that time. The application of modern breeding methods in recent decades has led to a significant increase in the productivity of dairy cattle. At the same time, recessive lethal alleles, called fertility haplotypes, began accumulating in cattle populations. The negative effect strongly affected both the economic efficiency of farms and the animals themselves: the level of productive longevity of cows decreased significantly. A haplotype is a section or segment of DNA that is passed on to offspring from parents as a single unit. Studying haplotypes in animal genomes is important to understand variations in their influence on phenotype formation and on the etiology and pathogenesis of diseases. In the presented review, we present genetic anomalies inherent in brown Swiss cattle. The study for their carriage is especially relevant for the Kostroma breed of cattle. Currently, 5 fertility haplotypes (SDM, SAA, SMA, Weaver, BH2) associated with embryonic and early postembryonic mortality at different stages are recorded in the Brown Swiss breed. We determine possible reasons for the spread of fertility haplotypes in cattle populations, namely: constant use in the practice of artificial insemination of bulls that are latent carriers of the mutation, a long-time interval from the emergence to the detection of the mutation, which is approximately 18–59 years. We note the key role of DNA diagnostics in the control and elimination of fertility haplotypes in the population of breeding cattle concentrated on the territory of the Russian Federation, as a consequence of genetic defects.

Cattle, Kostroma breed, reproductive ability, genetic defects, fertility haplotypes.

REFERENCES

Abylkasymov D.A., Ionova L.V., Sudarev N.P., Kamynin P.S. (2014). Milk productivity and reproductive performance of cows depending on individual factors. *Molochnoe i myasnoe skotovodstvo=Dairy and Beef Cattle Farming*, 1, 9–11 (in Russian).

- Baranov A.V., Shalugin B.V. (2011). Evaluation and rational use of the gene pool of the Kostroma cattle breed. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 9, 48–51 (in Russian).
- Baranova N.S., Paramonova N.Yu., Guseva T.Yu. et al. (2019). Kostroma cattle breed in the new century: The state and the prospects (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka=Agricultural Science Euro-North-East*, 6, 533–547 (in Russian).
- Basonov O.A., Kolesnikova A.V. (2016). Influence of genotype of Holstein bulls-producers of different selection on productive indices of the Black-Beast breed. *Zootekhnika*, 5, 2–3 (in Russian).
- Belokurov S.G., Badin G.A., Egorov O.S. et al. (2012). Genetic characterization of genealogical structure of Kostroma breed of cattle. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 4, 42–46 (in Russian).
- Biscarini F., Schwarzenbacher H., Pausch H. et al. (2016). Use of SNP genotypes to identify carriers of harmful recessive mutations in cattle populations. *BMC Genomics*, 17(1), 857. DOI: 10.1186/s12864-016-3218-9
- Cole J.B., Null D.J., Vanraden P.M. (2016). Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility. *Journal of Dairy Science*, 99(9), 7274–7288. DOI: 10.3168/jds.2015-10777
- Cooper T.A., Wiggans G.R., Null D.J., Hutchison J.L., Cole J.B. (2013). Genomic evaluation of Ayrshire dairy cattle and new haplotypes affecting fertility and stillbirth in Holstein, Brown Swiss and Ayrshire breeds. *Journal of Dairy Science*, 97(6), 3878–3882. DOI: 10.3168/jds.2013-7427
- Fedosenko E.G. (2012). Evaluation of pedigree selection in breeding of Kostroma breed cattle. In: *Problemy i perspektivy agrarnoi nauki v Rossii: sb. st. 11-i Vseros. nauch.-prakt. konf. molodykh uchenykh i spetsialistov, posv. 135-letiyu A.I. Stebuta* [Problems and Prospects of Agrarian Science in Russia: Collection of Articles. 11th All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists, Dedicated to the 135th Anniversary of A.I. Stebuta. 135th anniversary of A.I. Stebuta]. Saratov: RASKhN GNU NIISKh Yugo-Vostoka Rossel'khozakademii (in Russian).
- Fedosenko E.G., Nikonorova N.V., Baranov A.V. (2016). Intraline selection, crossing and combinability of Kostroma cattle lines. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii. Regional'noe prilozhenie*, 4(48), 131–135 (in Russian).
- Frischknecht M., Bapst B., Seefried F.R. et al. (2017). Genome-wide association studies of fertility and calving traits in Brown Swiss cattle using imputed whole-genome sequences. *BMC Genomics*, 18(1), 910. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4308-z>
- Gladyr' E.A., Ternovskaya O.A., Kostyunina O.V. (2018). Screening of AH1 fertility haplotype in the Ayrshire cattle breed in the Central and Northwestern regions of Russia. *AgroZooTekhnika=Agricultural and Livestock Technology*, 1(4), 3–6. DOI: 10.15838/alt.2018.1.4.1 (in Russian).
- Guarini A.R., Sargolzaei M., Brito L.F. et al. (2018). Estimating the impact of deleterious recessive haplotypes AH₁ and AH₂ on reproduction in Ayrshire Cattle. *Journal of dairy Science*, 102(6), 5315–5322. DOI: 10.3168/jds.2018-15366
- Häfliger I.M., Seefried F.R., Spengeler M., Drögemüller C. (2021). Mining massive genomic data of two Swiss Braunvieh cattle populations reveals six novel candidate variants that impair reproductive success. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 53(1), 95. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00686-3>
- Kunz E., Rothhammer S., Pausch H. et al. (2016). Confirmation of a non-synonymous SNP in PNPLA₈ as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 48, 21. DOI: 10.1186/s12711-016-0201-5
- McClure M., Kim E., Bickhart D. et al. (2013). Fine mapping for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across NRCAM, PNPLA₈ and CTTNBP₂. *PloS One*, 8(3), e59251. DOI: 10.1371/journal.pone.0059251
- Mee J.F. (2020). Investigation of bovine abortion and stillbirth/perinatal mortality – similar diagnostic challenges, different approaches. *Irish Veterinary Journal*, 73, 20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13620-020-00172-0>
- Miglior F. (2000). Impact of inbreeding – Managing a declining Holstein gene pool. *Proceedings of the 10th World Holstein Friesian Federation Conference Sydney*, 108–113.

- Mishkhozhev A.A., Aisanov Z.M., Tarchokov T.T., Tleinsheva M.G. (2017). Milk productivity of Holstein cows of different lines. *Zootekhniya*, 9, 2–5 (in Russian).
- Null D.J., Hutchison J.L., Bickhart D., Vanraden P.M., Cole J.B. (2017). Discovery of a haplotype affecting fertility in Ayrshire dairy cattle and identification of putative causal variant. *Journal of Dairy Science*, 100(2), 199.
- Sabetova K.D. et al. (2021). Test system for BLAD mutation diagnosis in cattle populations. *Russian Journal of Genetics*, 57, 8. 936–941. DOI: 10.1134/S1022795421080135
- Schwarzenbacher H.A., Burgstaller J., Seefried F.R. et al. (2016). Missense mutation in TUBD1 is associated with high juvenile mortality in Braunvieh and Fleckvieh cattle. *BMC Genomics*, 17, 400. DOI: 10.1186/s12864-016-2742-y
- Shichkin G.I., Tyapugin E.E., Amerkhanov Kh.A. et al. (2023). *Ezhegodnik po plemennoi rabote v molochnom skotovodstve v khozyaistvakh Rossiiskoi Federatsii – 2022* [Yearbook on Breeding Work in Dairy Cattle Breeding in Farms of the Russian Federation - 2022]. Lesnye Polyany: FGBNU VNIIPD.
- Soltynskaya I.V., Krylova E.V. Testing for carriage of hereditary diseases in Brown Schwycki cattle. FGBU “VGNKI”. Available at: <https://www.vgnki.ru/assets/files/broshyura-o-testah-buroj-shvicko-porody.pdf> (accessed: June 26, 2023; in Russian).
- Strekozov N.I., Sivkin N.V., Chinarov V.I., Bautina O.V. (2017). Evaluation of dairy breeds on reproductive and adaptation abilities. *Zootekhniya*, 5, 2–6 (in Russian).
- Sudarev N.P., Sharkaeva G.A., Abylkasymov O.P. (2016). Breeding of Holstein and Black-Beest cattle in farms of Russia, Central Federal District and Tver Oblast. *Zootekhniya*, 3, 2–5 (in Russian).
- Thomsen B., Nissen P.H., Agerholm J.S., Bendixen C. (2010). Congenital bovine spinal dysmyelination is caused by a missense mutation in the SPAST gene. *Neurogenetics*, 11(2), 175–183. DOI: 10.1007/s10048-009-0214-0
- Ulimbashev M.B., Khuranov A.M. (2017). Reproductive qualities of Holstein crosses of different productivity levels. *Zootekhniya*, 5, 25–27 (in Russian).
- Upperman, L.R., Kinghorn B.P., MacNeil M.D., van Eenennaam A.L. (2019). Management of lethal recessive alleles in beef cattle through the use of mate selection software. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 51(1), 36. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0477-3>
- Venhoranta H., Pausch H., Flisikowski K. et al. (2014). In frame exon skipping in UBE3B is associated with developmental disorders and increased mortality in cattle. *BMC Genomics*, 15(1), 890. DOI: 10.1186/1471-2164-15-890
- Yakovlev A.F., Plemiyashov K.V. (2017). Molecular markers in improving dairy cattle reproduction. *Genetika i razvedenie zivotnykh*, 4, 3–11 (in Russian).
- Zimina A.A. (2020). TUBD1 gene polymorphism in Kostroma cattle population. In: *Bezopasnost' i kachestvo sel'skokhozyaistvennogo syr'ya i prodovol'stviya: sb. st. Vseros. nauch.-prakt. konf. (g. Moskva, 16 dekabrya 2020 g.)* [Safety and Quality of Agricultural Raw Materials and Food: Collection of Articles. All-Russian Scientific and Practical Conference (Moscow, December 16, 2020)]. Moscow: EiPiSiPublishing (in Russian).
- Zinov'eva N.A. (2016). Haplotypes of fertility of Holstein cattle. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 51(4), 423–435. DOI: 10.15389/agrobiol.2016.4.423rus (in Russian).
- Zinov'eva N.A., Strekozov N.I., Eskin G.V. et al. (2015). Monogenic hereditary defects and their role in reproduction. *Zhivotnovodstvo Rossii*, 6, 30–31 (in Russian).

Information about the authors

Lada S. Badanina – master's student, Kostroma State Agricultural Academy (34, Training Campus, Karaevo Settlement, Kostroma Oblast, 156530, Russian Federation; e-mail: ladabadanina21@gmail.ru)

Aleksandr D. Lemyakin – lecturer, Kostroma State Agricultural Academy (34, Training Campus, Karaevo Settlement, Kostroma Oblast, 156530, Russian Federation; e-mail: whichspecial@gmail.com)

Aleksei A. Chaitskii – lecturer, Kostroma State Agricultural Academy (34, Training Campus, Karaevo Settlement, Kostroma Oblast, 156530, Russian Federation; e-mail: aleksei_chaitskiy@mail.ru)

Kseniya D. Sabetova – Candidate of Sciences (Veterinary), Associate Professor, Kostroma State Agricultural Academy (34, Training Campus, Karaevo Settlement, Kostroma Oblast, 156530, Russian Federation; e-mail: kseniyasabetova@mail.ru)