

РАСПРОСТРАНЕНИЕ РЕЦЕССИВНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В УРАЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

© 2022 г. М. В. Модоров¹, *, Н. А. Мартынов¹, И. А. Шкуратова¹,
О. С. Зайцева¹, О. В. Соколова¹, М. В. Ряпосова¹

¹Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, 620142 Россия

*e-mail: mmodorov@gmail.com

Поступила в редакцию 11.08.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 14.10.2021 г.

Генетические исследования сельскохозяйственных животных свидетельствуют о присутствии в популяциях рецессивных аллелей, способствующих возникновению генетически детерминированных заболеваний и снижающих жизнеспособность особей. Практика животноводства указывает на то, что при отсутствии контроля подобные нарушения могут достигать высокой частоты встречаемости, оказывая существенное влияние на рентабельность отрасли. В представленной работе проведена оценка распространения ассоциированных с болезнями животных рецессивных генетических вариантов в уральской популяции голштинизированного черно-пестрого скота, а также в группе быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала. Показано присутствие в уральской популяции племенного скота носителей генетических нарушений *HCD*, *FXID*, *CVM* и *BLAD*. Среди племенных быков отмечены носители гаплотипов фертильности *HH1–HH6*, а также нарушения *HCD*. Отмечается, что часть используемых в регионе быков-производителей не проходит тестирование на предмет носительства генетических заболеваний, распространенных в голштинской породе.

Ключевые слова: голштинская порода, гаплотипы фертильности, *LoF*-мутации, Урал, генетические болезни, животноводство.

DOI: 10.31857/S0016675822040105

В популяциях крупного рогатого скота молочного направления продуктивности количество половозрелых самцов (быков-производителей) заметно ниже поголовья половозрелых самок (коров). Один бык может быть отцом десятков и даже сотен тысяч дочерей, сыновья выдающихся быков становятся быками-производителями [1]. Следствием подобной структуры размножения является выраженный “эффект основателя”, т.е. потеря генетической изменчивости, часто сопровождающаяся изменением аллельных частот, в том числе возможным увеличением частот аллелей, способствующих возникновению генетически детерминированных заболеваний [2].

Важное практическое значение имеет распространение в популяции последовательностей с нарушением функций (*LoF*, loss-of-function) [1]. Быки, имеющие доминантные *LoF*-мутации, имеют невысокие шансы стать производителями, в отличие от животных, несущих рецессивные нарушения. В определенных случаях высокой частоты в популяции достигают *LoF*-мутации с неполным доминированием, например дефицит уридинмо-

нофосфатсинтазы и дефицит фактора XI крови [3, 4]. Фенотипические проявления *LoF*-мутаций могут заключаться в прерываниях беременности на разных сроках, мертворождениях, болезнях и гибели телят после рождения [1].

Описание первых *LoF*-мутаций в голштинской породе крупного рогатого скота было спровоцировано появлением в популяции больных животных, клиническую картину заболеваний которых не удавалось связать с инфекцией. Именно фенотипические проявления нарушений у телят стимулировали исследования молекулярных механизмов, обуславливающих цитруллинемию крупного рогатого скота [5], дефицит лейкоцитарной адгезии [6], дефицит уридинмонофосфатсинтазы [3], дефицит фактора XI крови [4], комплексный порок позвоночника [7], брахиспину [8], а также дефицит холестерина [9]. В то же время нарушения, приводящие к ранней эмбриональной смертности, оставались скрытыми.

Значимым прорывом в обнаружении *LoF*-мутаций, приводящих к эмбриональным потерям у животных, стал метод картирования гомозигот-

ности. Задачей метода является поиск аллелей, гомозиготные генотипы по которым отсутствуют в популяции, но согласно уравнению Харди–Вайнберга должны быть в числе статистически значимо отличным от нуля. Подобные различия объясняются тем, что аллель ассоциирован с *LoF*-мутацией и гомозиготы по нему нежизнеспособны. На практике использование метода связано с применением SNP-чипов, позволяющих определять изменчивость десятков и сотен однонуклеотидных замен, равномерно распределенных по всему геному. В случае статистически значимого снижения числа гомозиготных локусов (по одному из аллелей) от числа, ожидаемого согласно уравнению Харди–Вайнберга (т.е. потери гомозиготности), локус рассматривался как кандидат локализации *LoF*-мутации. Нарушения, обнаруженные методом картирования гомозиготности, получили название “гаплотипы фертильности” [10, 11]. Статистическая мощность метода картирования гомозиготности определяется, главным образом, размером проанализированной выборки, частотой распространения *LoF*-мутации в популяции, а также неравновесием по сцеплению между гаплотипом и мутацией [12, 13]. Неравновесие по сцеплению зависит от плотности использованного чипа и времени возникновения мутации (более ранние мутации находятся в группе сцепления меньшего размера).

Примером практического использования метода картирования гомозиготности являются исследования голштинской породы крупного рогатого скота, разводимой на территории Франции. Недавно опубликованные результаты генотипирования 250 тыс. животных, свидетельствуют о присутствии в популяции шести *LoF*-мутаций [12]. Пять из выявленных нарушений вызывают эмбриональную смертность. Частота встречаемости гаплотипа фертильности *HH1* составляет 1.7%, *HH3* – 3.1%, *HH4* – 4.4%, *HH5* – 1.9%, *HH6* – 1.3%. Мутация *BS* (брахиспина) приводит к гибели как на эмбриональном уровне, так и новорожденных, частота ее распространения составляет 2.7%. Гаплотип *HH6* в цитируемой работе был описан впервые. Наличие полногеномных последовательностей животных-носителей и животных, свободных от гаплотипа *HH6*, позволило в короткие сроки определить казуальную мутацию, локализованную в гене *SDE2* (rs434666183, g.29773628A>G). Развитие исследований с использованием выборки более 400 тыс. животных позволило обнаружить и описать еще один (седьмой) гаплотип фертильности, названный *HH7*. Частота его распространения во французской популяции голштинского скота составляет 1.1% [13].

Таким образом, к настоящему времени выборка из 400 тыс. животных, представляющих французскую популяцию голштинского скота, позволяет выявлять в популяции *LoF*-мутации, частота

встречаемости которых превышает 1.1%. Важно отметить, что полученные результаты не только показывают присутствие в популяции выявленных нарушений, но и свидетельствуют об отсутствии в ней иных широко распространенных *LoF*-мутаций [13].

В популяции голштинской породы крупного рогатого скота, разводимой на территории Урала, количество особей, генотипированных с использованием SNP-чипов средней и высокой плотности, недостаточно для картирования гомозиготности. В связи с этим для контроля нарушений в группе уральских животных оправдано проводить оценку частоты встречаемости *LoF*-мутаций, когда-либо достигавших высокой частоты в голштинской породе. Список подобных нарушений приведен в “Решении Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 июня 2020 г. № 74 “Об утверждении Положения о проведении молекулярной генетической экспертизы племенной продукции государств – членов Евразийского экономического союза” [14]. Заболевания: HCD – голштинский гаплотип, ассоциированный с дефицитом холестерина (OMIA ID 001965-9913); BY – брахиспина (OMIA ID 000151-9913); HH5 – голштинский гаплотип 5 (OMIA ID 001941-9913); HH3 – голштинский гаплотип 3 (OMIA ID 001824-9913); HH4 – голштинский гаплотип 4 (OMIA ID 001826-9913); HH2 – голштинский гаплотип 2 (OMIA ID 001823-9913); HH1 – голштинский гаплотип 1 (OMIA ID 000001-9913); HH6 – голштинский гаплотип 6 (OMIA ID 002149-9913); BLAD – дефицит лейкоцитарной адгезии (OMIA ID 000595-9913); SVM – комплексный порок позвоночника (OMIA ID 001340-9913); DUMPS – дефицит уридинмонофосфатсинтазы (OMIA ID 000262-9913); BC – цитруллинемия (OMIA ID 000194-9913); FXID – дефицит фактора XI (одиннадцать) крови (OMIA ID 000363-9913); MF – синдактилия (OMIA ID 000963-9913).

В настоящей работе будут рассмотрены частоты встречаемости шести *LoF*-мутаций в группе племенного голштинизированного черно-пестрого скота (коров, нетелей и телок), разводимого на территории Урала. Ранее нами было показано, что уральских животных можно рассматривать как единую популяцию с незначительным уровнем генетической дифференциации между стадами [15]. Для прогноза частот встречаемости *LoF*-мутаций будет дана оценка, характеризующая распространение нарушений у племенных быков, спермопродукция которых используется на территории Урала в настоящее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка частот распространения LoF-мутаций в группе быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала

Для оценки распространения *LoF*-мутаций в группе быков-производителей голштинской и черно-пестрой пород, спермопродукция которых используется на территории Урала, мы обобщили информацию о генотипах животных. Для этого были использованы данные, представленные в открытом доступе на сайтах пяти организаций-поставщиков спермопродукции, а также база, доступная на сайте быки.рф. Сбор информации проводили в период с ноября 2020 г. по май 2021 г. Для каждой *LoF*-мутации каждого животного давали одну из следующих характеристик: *C* – носитель мутации, *F* – свободный от мутации, *ND* – данные о носительстве в открытом доступе не приведены.

Оценка частот распространения LoF-мутаций у голштинизированного черно-пестрого скота Урала

ДНК животных выделяли из крови, законсервированной в цитрате натрия или ЭДТА, с использованием набора “ДНК-Экстран-1” (Синтол, Россия). Амплификацию проводили в термоциклере CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Использовали расходные реагенты для ПЦР производства Сибэнзим (Россия). При анализе генотипов племенных коров проводили оценку частот встречаемости аллелей шести *LoF*-мутаций:

1. Голштинский гаплотип, ассоциированный с дефицитом холестерина (*HCD*). Использовали модифицированный протокол, предложенный F. Menzi с соавт. [9, 16].

2–3. Дефицит лейкоцитарной адгезии (*BLAD*) и комплексный порок позвоночника (*CVM*). Анализ проводили с использованием набора реагентов для определения комплексной аномалии позвоночника (*CVM*) и дефицита лейкоцитарной адгезии (*BLAD*) у крупного рогатого скота (Синтол, Россия) согласно протоколу производителя.

4. Дефицит уридинмонофосфатсинтазы (*DUMPS*). Для анализа использовали метод ПЦР-ПДРФ и эндонуклеазу рестрикции *Ama87I* производства Сибэнзим, Россия [3].

5. Цитруллинемия (*BC*). Для анализа использовали метод ПЦР-ПДРФ и эндонуклеазу рестрикции *Bme18I* производства Сибэнзим, Россия [5].

6. Дефицит фактора XI (одиннадцать) крови (*FXID*). Для анализа использовали метод ПЦР с разделением полученного продукта в агарозном геле [4].

При формировании выборки использовали случайных животных, представляющих племенных коров, нетелей и телок голштинизированного черно-пестрого скота Урала. Размер проанализированных выборок приведен в табл. 1. Доверительный интервал (CI_{95}), характеризующий частоту встречаемости аллелей в генеральной совокупности по данным выборочных частот, рассчитывали по методу Уилсона с использованием онлайн калькулятора <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа распространения *LoF*-мутаций в группе племенных быков, спермопродукция которых используется на территории Урала, обобщены в табл. 1. Носителей нарушений *BY*, *CVM*, *BLAD* и *DUMPS* среди быков-производителей не отмечено. В то же время тестирование по этим маркерам проходит лишь часть животных. Только в двух из пяти организаций поставщиков спермопродукции (№ 3 и 5) представлена информация о генотипах всех племенных быков. В организации № 4 тестирование не прошли единичные животные (не более трех из 190 голов). В организации № 1 неустановленными остаются генотипы от 2 до 16% голов. В организации № 2 данные о результатах тестирования не приведены для 87–94% племенных быков. Организация № 2 предлагает треть (300 из 901) от анализируемой выборки быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала. Вследствие этого обобщая данные по всем пяти организациям можно заключить, что процент животных, протестированных по четырем маркерам, не превышает 70, составляя для *BY* – 68, *CVM* – 70, *BLAD* – 66, *DUMPS* – 65.

Носителей нарушений *FXID* и *BC* в группе племенных быков не выявлено (табл. 1). Однако тестирование по этим маркерам проводит только одна из пяти организаций, поставляющих спермопродукцию в регион (№ 5). В результате общее количество животных, для которых подтвержден генотип свободный от мутации, составляет 50 голов (из 901), или 5.5% выборки. Для недавно описанного нарушения *HCD* в группе племенных быков выявлено 4 носителя (0.4% выборки), при этом тестирование прошли 474 головы, или 53% выборки. Полное обследование животных по этому маркеру проводят только два поставщика спермопродукции (№ 4 и 5).

В группе племенных быков носители нарушений отмечены для гаплотипов фертильности *HH1–HH5* (табл. 1). Число носителей для различных маркеров варьирует от 3 до 17 голов, составляя от 0.3 до 1.9% всей выборки. Не прошедшие тестирование животные в количестве от 1 до 35 голов (0.1–3.9% выборки) отмечены только в одной поставляющей спермопродукцию организа-

Таблица 1. Встречаемость *LoF*-мутаций в группе быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала

| <i>LoF</i> -мутация | Носительство | Поставщик спермопродукции | | | | |
|---------------------|--------------|---------------------------|-----|----|-----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>BY</i> | <i>F</i> | 291 | 37 | 44 | 187 | 52 |
| | <i>C</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 24 | 263 | 0 | 3 | 0 |
| <i>HH1</i> | <i>F</i> | 313 | 300 | 44 | 188 | 51 |
| | <i>C</i> | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | <i>ND</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>HH2</i> | <i>F</i> | 311 | 300 | 44 | 188 | 29 |
| | <i>C</i> | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | <i>ND</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| <i>HH3</i> | <i>F</i> | 310 | 300 | 44 | 190 | 42 |
| | <i>C</i> | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| <i>HH4</i> | <i>F</i> | 313 | 300 | 43 | 190 | 51 |
| | <i>C</i> | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>HH5</i> | <i>F</i> | 309 | 294 | 43 | 186 | 17 |
| | <i>C</i> | 6 | 6 | 1 | 4 | 0 |
| | <i>ND</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 35 |
| <i>HH6</i> | <i>F</i> | | 281 | | 184 | |
| | <i>C</i> | – | 19 | – | 6 | – |
| | <i>ND</i> | | 0 | | 0 | |
| <i>CVM</i> | <i>F</i> | 308 | 35 | 44 | 189 | 52 |
| | <i>C</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 7 | 265 | 0 | 1 | 0 |
| <i>BLAD</i> | <i>F</i> | 290 | 18 | 44 | 190 | 52 |
| | <i>C</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 25 | 282 | 0 | 0 | 0 |
| <i>DUMPS</i> | <i>F</i> | 264 | 40 | 44 | 188 | 52 |
| | <i>C</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 51 | 260 | 0 | 2 | 0 |
| <i>FXID</i> | <i>F</i> | | | | | 51 |
| | <i>C</i> | – | – | – | – | 0 |
| | <i>ND</i> | | | | | 2 |
| <i>HCD</i> | <i>F</i> | 200 | 38 | 42 | 190 | 0 |
| | <i>C</i> | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | <i>ND</i> | 115 | 260 | 0 | 0 | 52 |

Таблица 1. Окончание

| LoF-мутация | Носительство | Поставщик спермопродукции | | | | |
|----------------|--------------|---------------------------|-----|----|-----|----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BC | F | | | | | 50 |
| | C | – | – | – | – | 0 |
| | ND | | | | | 2 |
| Размер выборки | | 315 | 300 | 44 | 190 | 52 |

Примечание. F – число животных, свободных от LoF-мутации, C – число носителей нарушения, ND – число особей, информация о результатах тестирования которых в открытых источниках отсутствует. Прочерк в таблице обозначает отсутствие данных о результатах тестирования животных.

Таблица 2. Частота встречаемости LoF-мутаций у племенных коров, нетелей и телок голштинизированного черно-пестрого скота Урала

| Показатель | LoF-мутация | | | | | |
|---|-------------|-----------|-----------|--------|--------|-----------|
| | HCD | BLAD | CVM | DUMPS | BC | FXID |
| Число племенных организаций, из которых отбирали животных | 5 | 1 | 1 | 7 | 7 | 8 |
| Число проанализированных особей | 188 | 81 | 81 | 237 | 210 | 372 |
| Частота распространения аллеля, % | 0.27 | 4.94 | 1.23 | 0 | 0 | 0.27 |
| CI ₉₅ , % | 0.05–1.49 | 2.52–9.44 | 0.34–4.39 | 0–0.80 | 0–0.91 | 0.07–0.97 |

ции (№ 5). Иная ситуация сложилась с недавно описанным гаплотипом фертильности *HH6*. Тестирование прошли животные из двух организаций (№ 2, 4), при этом из 490 животных 25 голов (5.1%) оказались носителями нарушения. Генотип 490 голов (54% от выборки) по гаплотипу фертильности *HH6* остается неизвестным.

Данные, характеризующие частоты встречаемости LoF-мутаций в группе племенных коров, нетелей и телок голштинизированного черно-пестрого скота Урала, приведены в табл. 2. Наибольшей частоты распространения в выборке достигают аллели *BLAD* (4.9%) и *CVM* (1.2%). Для нарушений *HCD* и *FXID* отмечены единичные носители, частота аллелей этих LoF-мутаций в выборке составляет 0.27%. Носители *DUMPS* и *BC* среди исследованных животных отсутствуют (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированные LoF-мутации различаются по частоте распространения в мировой и региональной популяциях животных, проценту протестированных особей в группе племенных быков и времени описания нарушения. Все эти факторы важны для формирования стратегии контроля мутаций в популяции племенного голштинизированного черно-пестрого скота Урала.

Ниже мы рассмотрим особенности каждого из нарушений.

CVM, *BLAD*. В настоящее время абсолютное большинство быков-производителей, спермопродукция которых используется в Уральском регионе, проходят тестирование на носительство данных нарушений и свободны от них. Существующий контроль достаточен для предотвращения появления больных телят в стаде. В группе уральских коров нами выявлены носители *CVM* и *BLAD* с частотой встречаемости 5 и 1% соответственно, что согласуется с данными, полученными другими авторами [17].

BY. В настоящее время быки-производители свободны от носительства *BY*.

HCD. Среди племенных быков, спермопродукция которых используется в регионе, присутствуют носители *HCD*, часть быков-производителей не прошла тестирование на носительство нарушения (табл. 1). В проанализированной выборке голштинизированного черно-пестрого скота Урала частота распространения мутантного аллеля *HCD* среди коров составила 0.27%. Таким образом, существует вероятность того, что данная LoF-мутация образует гомозиготу, что приведет к появлению больных животных.

FXID. В проанализированной выборке голштинизированного черно-пестрого скота Урала частота встречаемости мутантного аллеля *FXID* составила

0.27%. При этом большинство быков-производителей, спермопродукция которых используется в регионе, не проходят тестирования по данному нарушению.

BC. Широкое распространение мутации связано с быком Linmack Kriss King (LKK), спермопродукция которого активно использовалась в 80-е гг. прошлого столетия в Австралии и Новой Зеландии. Отец LKK происходил из США и также являлся носителем мутации, однако количество его дочерей было относительно невелико [18–20].

Первые оценки распространения *BC* были проведены в Австралии. К середине 80-х гг. прошлого столетия около 50% племенных коров и около 30% быков-производителей этой страны были потомками LKK. Прямые оценки, проведенные в одном из центров искусственного осеменения Австралии, показали, что носителями мутации оказались 13 из 97, или 13.3% быков [18]. Со ссылкой на P.J. Nealy сообщалось о том, что 10% австралийской популяции является носителями *BC*, а каждый 250-й теленок имел заболевание [20].

Первые широкомасштабные скрининги мировой популяции голштинской породы на носительство *BC* были проведены в США и Европе. В начале 90-х годов прошлого столетия на территории США было проанализировано 367 быков-производителей, среди которых было 90 животных из топ-100 и 273 быка из топ-400. По результатам анализа был выявлен только один носитель нарушения [20]. Тестирование датских быков, предки которых происходят из Северной Америки, не выявило носителей *BC* [21]. В Германии исследование эмбрионов коров черно-пестрой породы, осемененных быками голштинской породы, выявило наличие носителей *BC*, а именно одного быка и трех коров. Но последующий более масштабный анализ показал, что носителей нарушения в популяции нет [22]. Анализ быков и элитных коров голштинской породы, представляющих чешскую популяцию, не выявил носителей *BC* [23]. В выборке быков-производителей Белоруссии носители *BC* не выявлены [24]. Не были обнаружены носители *BC* в популяции голштинской породы, разводимой на территории Турции [25] и Ирана [26]. Отметим, что R. Kotikalapudi цитирует исследование, в котором показана высокая частота встречаемости *BC* в популяциях Венгрии [27]. Данный источник нам недоступен, но с учетом данных о распространении *BC* в других популяциях региона венгерские данные можно воспринимать как артефакт.

В отличие от популяций Европы и Передней Азии, скрининг голштинской породы, разводимой на территории Юго-Восточной Азии, выяв-

ляет единичных носителей *BC* в Индии [27–29], Китае [30, 31] и Индонезии [32].

На территории РФ показано отсутствие носителей *BC* в выборках животных, полученных на территории Краснодарского края [33, 34] и в Республике Татарстан [35]. Абсолютное большинство племенных быков, спермопродукция которых используется на территории Урала, не проходят тестирования на *BC*, что может быть связано с очень низкой вероятностью обнаружения данного нарушения в современной популяции животных.

DUMPS. На протяжении последних 50 лет частота носителей *DUMPS* в Канадской популяции голштинской породы не достигала высоких значений, здесь *DUMPS* являлся одним из самых редких наследственных генетических заболеваний голштинской породы [36]. Не выявили носителей заболевания в чешской, польской, турецкой и индийской популяциях животных [23, 25, 29, 37, 38]. Широкомасштабное исследование, проведенное на территории Китая, выявило единичных носителей *DUMPS* [30]. В исследованиях, проведенных на территории РФ, показано отсутствие носителей нарушения [34, 35, 39]. Сходный результат был получен и в настоящей работе. С учетом отсутствия носителей *DUMPS* в группе быков-производителей можно предполагать, что вероятность появления больных животных в регионе крайне мала.

Гаплотипы *HH1–HH6*. В группе быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала, присутствуют носители всех шести гаплотипов фертильности (табл. 1). Наибольшее число носителей отмечено для гаплотипа *HH6*, что, вероятно, связано с недавним описанием этой мутации. В трех организациях-поставщиках спермопродукции тестирование быков на носительство гаплотипа *HH6* не проводят.

С учетом широкого распространения гаплотипов фертильности *HH1–HH6* в группе быков-производителей контроль распространения нарушений в Уральской популяции племенных животных становится важнейшей частью генетических исследований в области животноводства. В первую очередь это касается гаплотипа *HH6* (табл. 1).

MF. Недавно опубликованные данные указывают на то, что приводящая к синдактилии казуальная мутация остается неизвестной [40]. В открытом доступе мы не обнаружили информацию о тестировании быков-производителей на носительство гаплотипа, приводящего к синдактилии. В связи с этим протокол контроля распространения данного заболевания в региональной популяции животных остается неясным.

Гаплотип *HH7* был обнаружен и описан в европейской популяции голштинской породы в 2020 г. Частота встречаемости *LoF*-мутации составила 1.1% [13]. Данное нарушение не вошло в

список “Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии “Об утверждении Положения о проведении молекулярной генетической экспертизы племенной продукции государств — членов Евразийского экономического союза” [14], однако встречаемость гаплотипа в европейской популяции голштинской породы свидетельствует о необходимости проведения мониторинга и контроля его распространения у животных в Уральском регионе.

Наиболее эффективной стратегией контроля распространения *LoF*-мутаций в Уральской популяции крупного рогатого скота молочного направления продуктивности является картирование гомозиготности в сочетании с тотальным контролем быков-производителей на носительство нарушений, достигавших в голштинской породе высокой частоты встречаемости. В настоящее время ни один из этих сценариев не реализован. Количество племенных коров, нетелей и телок, геном которых проанализирован с использованием SNP-чипов средней и высокой плотности, достаточно мало для проведения картирования гомозиготности. Среди племенных быков, спермопродукция которых используется в регионе, отмечены животные, не прошедшие тестирование на носительство *LoF*-мутаций, имеющих распространение в голштинской породе (табл. 1). В связи с этим в настоящее время для контроля распространения носительства генетических болезней среди племенных животных можно рекомендовать следующие мероприятия:

1. На уровне государственных органов законодательной и исполнительной власти создать нормативную базу, стимулирующую проведение тестирования быков-производителей на носительство *LoF*-мутаций, достигающих в субпопуляциях голштинской породы высокой частоты встречаемости.

2. На уровне племенных и товарных организаций использовать спермопродукцию быков-производителей, тестированных на носительство *LoF*-мутаций, характеризующихся высокой частотой встречаемости в популяции; проводить генетический скрининг племенных животных на носительство *LoF*-мутаций с учетом особенностей распространения каждой из них.

Таким образом, современная структура размножения популяций крупного рогатого скота молочного направления продуктивности приводит к распространению в них *LoF*-мутаций, часть из которых может достигать высокой частоты встречаемости и оказывать влияние на экономическую эффективность животноводства. Разработанные методы позволяют выявлять носителей генетически детерминированных заболеваний и контролировать распространение мутаций в стаде.

На территории Урала мониторинг распространения генетических болезней, характерных для голштинской породы крупного рогатого скота, в группе племенных коров, нетелей и телок начался относительно недавно. Однако к настоящему времени уже выявлены носители *CVM*, *BLAD*, *HCD* и *FXID*. На основании данных о распространении гаплотипов *HH1–HH6* в группе быков-производителей, спермопродукция которых используется на территории Урала, можно считать, что контроль распространения этих нарушений в группе племенных животных Урала является актуальным. Особенного внимания требует контроль недавно описанного гаплотипа *HH6*, так как более 5% (25 из 490) протестированных быков-производителей являются его носителями, в то время как генотип многих животных по данному гаплотипу остается неизвестным.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки России по теме № 0532-2019-0001 “Разработка комплексной технологии маркерной геномной селекции сельскохозяйственных животных”.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Зиновьева Н.А.* Гаплотипы фертильности голштинского скота // С.-х. биология. 2016. Т. 51. № 4. С. 423–435. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.4.423rus>
2. *Хедрик Ф.* Генетика популяций. М.: Техносфера, 2003. 592 с.
3. *Schwenger B., Schöber S., Simon D.* DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene // Genomics. 1993. V. 16. № 1. P. 241–244. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1165>
4. *Marron B.M., Robinson J.L., Gentry P.A., Beever J.E.* Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle // Anim. Genet. 2004. V. 35. № 6. P. 454–456. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2004.01202.x>
5. *Dennis J.A., Healy P.J., Beaudet A.L. et al.* Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. № 20. P. 7947–7951. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7947>
6. *Shuster D.E., Kehrl M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O.* Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. № 19. P. 9225–9229. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.19.9225>
7. *Thomsen B., Horn P., Panitz F. et al.* A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation // Genome Res. 2006. V. 16. № 1.

- P. 97–105.
<https://doi.org/10.1101/gr.3690506>
8. Charlier C., Agerholm J.S., Coppeters W. et al. A Deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and Brachyspina // PLoS One. 2012. V. 7. № 8. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043085>
 9. Menzi F., Besuchet-Schmutz N., Fragniere M. et al. A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle // Anim. Genet. 2016. V. 47. № 2. P. 253–257.
<https://doi.org/10.1111/age.12410>
 10. Charlier C., Coppeters W., Rollin F. et al. Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock // Nat. Genet. 2008. V. 40. № 4. P. 449–454.
<https://doi.org/10.1038/ng.96>
 11. VanRaden P.M., Olson K.M., Null D.J., Hutchison J.L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // J. Dairy Sci. 2011. V. 94. № 12. P. 6153–6161.
<https://doi.org/10.3168/jds.2011-4624>
 12. Fritz S., Hoze C., Rebours E. et al. An initiator codon mutation in SDE2 causes recessive embryonic lethality in Holstein cattle // J. Dairy Sci. 2018. V. 101. № 7. P. 6220–6231.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-14119>
 13. Hozé C., Escoufflaire C., Fritz S., Capitan A. Short communication: A splice site mutation in CENPU is associated with recessive embryonic lethality in Holstein cattle // J. Dairy Sci. 2020. V. 103. № 1. P. 607–612.
<https://doi.org/10.3168/jds.2019-17056>
 14. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 июня 2020 г. № 74 “Об утверждении Положения о проведении молекулярной генетической экспертизы племенной продукции государств – членов Евразийского экономического союза” [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74125607/>
 15. Модоров М.В., Ткаченко И.В., Грин А.А. и др. Генетическая структура популяции голштинизированного черно-пестрого скота на территории Урала // Генетика. 2021. Т. 57. № 4. С. 437–444.
<https://doi.org/10.31857/S001667582104010X>
 16. Баранова А.А., Юсупова Ч.Р., Грин А.А. и др. Оценка частоты встречаемости гаплотипа фертильности НСД в популяции голштинизированного черно-пестрого скота на территории Урала // Вопр. нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2021. № 1. С. 89–92.
<https://doi.org/10.17238/issn2072>
 17. Lihodeevskaya O.E., Lihodeevskiy G.A., Stepanova V.V. BLAD and CVM in the genetic structure of the cattle breeding stock in the Sverdlovsk region // IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci. 2021. V. 677.
<https://doi.org/10.1088/1755-1315/677/4/042037>
 18. Healy P.J., Dennis J.A., Camilleri L.M. et al. Bovine citrullinaemia traced to the sire of Linmack Kriss King // Aust. Vet. J. 1991. V. 68. № 4. P. 155.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1991.tb03165.x>
 19. Healy P.J. Testing for undesirable traits in cattle: An Australian perspective // J. Anim. Sci. 1996. V. 74. № 4. P. 917–922.
<https://doi.org/10.2527/1996.744917x>
 20. Robinson J.L., Burns J.L., Magura C.E., Shanks R.D. Low incidence of citrullinemia carriers among dairy cattle of the United States // J. Dairy Sci. 1993. V. 76. № 3. P. 853–858.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(93\)77411-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(93)77411-1)
 21. Thomsen P.D., Nielsen J.S. PCR screening for carriers of hereditary citrullinaemia in Danish Holstein-Friesian bulls // Acta Vet. Scand. 1991. V. 32. № 2. P. 279–282.
<https://doi.org/10.1186/BF03546989>
 22. Grupe S., Diel G., Schwerin M. Population survey of citrullinemia on German Holsteins // Livest. Prod. Sci. 1996. V. 45. № 1. P. 35–38.
[https://doi.org/10.1016/0301-6226\(95\)00078-X](https://doi.org/10.1016/0301-6226(95)00078-X)
 23. Citek J., Rehout V., Hajkova J., Pavkova J. Monitoring of the genetic health of cattle in the Czech Republic // Vet. Med. 2006. V. 51. № 6. P. 333–339.
<https://doi.org/10.17221/5553-VETMED>
 24. Вишневец А.В., Красочко П.П. Молекулярно-генетическая идентификация наследственного заболевания цитруллинемия (ВС) у быков-производителей РУП “Витебское племпредприятие” // Ученые записки УО ВГАМ. 2016. Т. 52. № 2. С. 17–20.
 25. Meydan H., Yildiz M.A., Agerholm J.S. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, bovine citrullinaemia and factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey // Acta Vet. Scand. 2010. V. 52. № 8. P. 900–903.
<https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-56>
 26. Eydivandi C., Amirinia C., EmamJomeh-Kashan N. Study of citrullinaemia disorder in Khuzestan Holstein cattle population of Iran // African J. Biotechnol. 2012. V. 11. № 10. P. 2587–2590.
<https://doi.org/10.5897/ajb10.2420>
 27. Kotikalapudi R., Patel R.K., Kushwah R.S., Sunkara P.S. Identification of citrullinaemia carrier and detection of a new silent mutation at 240 bp position in Ass1 gene of normal holstein cattle // Genetika. 2014. V. 46. № 2. P. 515–520.
<https://doi.org/10.2298/GENSR1402515K>
 28. Padeeri M., Vijaykumar K., Grupe S. et al. Incidence of hereditary Citrullinemia and bovine leucocyte adhesion deficiency syndrome in Indian dairy cattle (*Bos taurus*, *Bos indicus*) and buffalo (*Bubalus bubalus*) population (short communication) // Arch. Anim. Breed. 1999. V. 42. № 4. P. 347–352.
<https://doi.org/10.5194/aab-42-347-1999>
 29. Patel R.K., Singh K.M., Soni K.J. et al. Lack of carriers of citrullinaemia and DUMPS in Indian Holstein cattle // J. Appl. Genet. 2006. V. 47. № 3. P. 239–242.
<https://doi.org/10.1007/BF03194629>
 30. Sun D.X., Fan X.H., Xie Y. et al. Short communication: Distribution of recessive genetic defect carriers in Chinese Holstein // J. Dairy Sci. 2011. V. 94. № 11. P. 5695–5698.
<https://doi.org/10.3168/jds.2011-4345>
 31. Li J., Wang H., Zhang Y. et al. Identification of BLAD and citrullinemia carriers in Chinese Holstein cattle // Anim. Sci. Pap. Reports. 2011. V. 29. № 1. P. 37–42.

32. *Kamaruddin K., Dagong M.I.A., Sonjaya H.* Identification of bovine Citrullinaemia (BC) disease-carrying alleles in dairy cattle from Enrekang regency // IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci. 2020. V. 492. № 1. P. 1–5. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/492/1/012111>
33. *Ковалюк Н.В., Сацук В.Ф., Мачульская Е.В., Шахназарова Ю.Ю.* Генетические аномалии крупного рогатого скота // Сб. науч. трудов Краснодарского центра зоотехнии и ветеринарии. 2018. Т. 7. № 1. С. 27–32.
34. *Koshchaev A.G., Shchukina I.V., Garkovenko A.V. et al.* Allelic variation of marker genes of hereditary diseases and economically important traits in dairy breeding cattle population // J. Pharm. Sci. Res. 2018. V. 10. № 6. P. 1566–1572.
35. *Тюлькин С.В., Ахметов Т.М., Вафин Р.Р.* Идентификация генетических мутаций DUMPS и BC у быков-производителей // Ученые записки Казанской ГАВМ. 2013. Т. 216. С. 329–333.
36. *Van Doormaal B., Beavers L.* Current status on haplotypes and genetic recessives [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdn.ca/document.php?id=522>
37. *Kamiński S., Grzybowski G., Prusak B., Ruś A.* No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle // J. Appl. Genet. 2005. V. 46. № 4. P. 395–397.
38. *Gozdek M., Kolenda M., Kamola D., Sitkowska B.* Report on the incidence of hereditary disorders (BLAD, DUMPS) in the Polish population of Holstein-Friesian cattle // Acta Sci. Pol. Zootech. 2020. V. 19. № 3. P. 15–22. <https://doi.org/10.21005/asp.2020.19.3.02>
39. *Khatib A., Mazur A.M., Prokhortchouk E.* The distribution of lethal holstein haplotypes affecting female fertility among the Russian black-and-white cattle // Eur-Asian J. Biosci. 2020. V. 14. № 2. P. 2545–2552.
40. *Eager K.L.M., Cauchi M., Willet C.E. et al.* The previously reported LRP4 c.4940C>T variant is not associated with syndactyly in cattle // Anim. Genet. 2021. V. 52. № 3. P. 380–381. <https://doi.org/10.1111/age.13061>

Distribution of Recessive Genetic Defects in Cattle Population of Urals

**M. V. Modorov^a, *, N. A. Martynov^a, I. A. Shkuratova^a,
O. S. Zaitseva^a, O. V. Sokolova^a, and M. V. Ryapsova^a**

^a*Federal State Budgetary Scientific Institution “Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of Russian Academy of Sciences”, Yekaterinburg, 620142 Russia*

**e-mail: mmodorov@gmail.com*

Genetic researches in live-stock animals are evident of recessive alleles in populations, contributing to genetically determined disorders occurrence and impairing health of animals. The history of cattle breeding has shown that the absence of monitoring genetic defects could lead to their high prevalence and, therefore, crucially affecting industry profitability. In this paper distribution evaluation of recessive genetic variants associated with animal disorders in the Ural population of Holsteinized Black Pied cattle and in a group of stud bulls which semen is used within the Urals was conducted. Occurrence in the Ural pedigree cattle livestock population of genetic defects *HCD*, *FXID*, *CVM* and *BLAD* is shown. Among stud bulls *HCD* genetic defect and *HH1–HH6* haplotype carriers were identified. It's worth noting that a part of stud bulls in region are not tested for genetic defects common for Holstein cattle.

Keywords: Holstein breed, haplotypes, *LoF*-mutations, the Urals, genetic disorders, cattle breeding.