

Животноводство и кормопроизводство. 2024. Т. 107, № 4. С. 68-82.
Animal Husbandry and Fodder Production. 2024. Vol. 107, no 4. P. 68-82.

Научная статья
УДК 636.225.1:618.19-002
doi:10.33284/2658-3135-107-4-68

Идентификация и анализ значимых локусов генома, ассоциированных с устойчивостью к маститу у айрширских коров методом GWAS

**Марина Владимировна Позовникова¹, Ольга Васильевна Тулинова²,
Ольга Константиновна Васильева³, Юрий Сергеевич Щербаков⁴**

^{1,2,3,4}Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Санкт-Петербург, Тярлево, Россия

¹pozovnikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8658-2026>

²tulinova_59@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5704-4420>

³vaciola@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8361-8399>

⁴yura.10.08.94.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6434-6287>

Аннотация. Одним из методов профилактики распространения субклинического мастита в стадах является селекция животных с природной резистентностью к этому заболеванию. Данный подход основан на генетической предрасположенности, которая определяет индивидуальную устойчивость коров к различным формам мастита. Целью исследования была идентификация и анализ геномных регионов и SNP, предположительно связанных с количеством соматических клеток с учётом их дифференциации, в российской популяции коров айрширской породы. В исследование было включено 5828 проб молока и ДНК 600 коров айрширской породы из шести хозяйств Ленинградской и Московской областей. В среднем значение количества соматических клеток (КСК) равно $184,1 \pm 12,1$ тыс. ед./мл с колебаниями от $107,6 \pm 6,4$ тыс. ед./мл до $272,5 \pm 49,4$ тыс. ед./мл. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении показателя дифференциального количества соматических клеток (ДКСК) со средним значением $31,8 \pm 0,7$ %, минимальным – $25,9 \pm 0,8$ % и максимальным – $47,9 \pm 4,2$ %. Рассчитаны коэффициенты наследуемости: для КСК – 0,207, для ДКСК – 0,085. Выявлено существенное влияние на уровень КСК и ДКСК в молоке коров факторов «Хозяйство», «Отец» и «Период лактации» ($p < 0,001$). В ходе исследования с использованием ДНК-чипа Illumina BovineSNP50 BeadChip были получены SNP-профили животных идентифицированы функциональные гены-кандидаты. Анализ GWAS выявил три SNP на BTA12 (*MYO16*, rs42775315), BTA17 (*NELL1*, rs43178042) и BTA29 (близлежащая область гена *SCLT*, rs43178042), достоверно ассоциированных с количеством соматических клеток в молоке коров ($p < 0,00001$). Отличались меньшими значениями КСК животные с гомозиготными генотипами по rs42775315 GG (90,3 %, $163,1 \pm 9,8$ тыс. ед./мл), по rs109897445 GG (44,17 %, $137,5 \pm 11,6$ тыс. ед./мл) и по rs43178042 CC (85,0 %, $162,6 \pm 9,5$ тыс. ед./мл). Полученные результаты представляют важную информацию о генетических механизмах, определяющих предрасположенность к маститу у коров айрширской породы.

Ключевые слова: коровы, айрширская порода, молоко, соматические клетки молока, SNP, ген-кандидат, ДНК-чип

Благодарности: работа выполнена в соответствии с планом НИР за 2024 г. ВНИИГРЖ (№ FGGN-2024-0021).

Для цитирования: Идентификация и анализ значимых локусов генома, ассоциированных с устойчивостью к маститу у айрширских коров методом GWAS / М.В. Позовникова, О.В. Тулинова, О.К. Васильева, Ю.С. Щербаков // Животноводство и кормопроизводство. 2024. Т. 107, № 4. С. 68-82. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-107-4-68>

Original article

Identification and GWAS analysis of significant genomic loci associated with mastitis resistance in Ayrshire cows

Marina V Pozovnikova¹, Olga V Tulinova², Olga K Vasileva³, Yuriy S Shcherbakov⁴

^{1,2,3,4} Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, Tyarlevo, Russia

¹pozovnikova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8658-2026>

²tulinova_59@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5704-4420>

³vaciola@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8361-8399>

⁴yura.10.08.94.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6434-6287>

Abstract. One of the methods for preventing the spread of subclinical mastitis in herds is the selection of animals with natural resistance to this disease. This approach is based on genetic predisposition, which determines the individual resistance of cows to various forms of mastitis. The aim of the study was to identify and analyze genomic regions and SNPs presumably associated with the somatic cell count, taking into account their differentiation in the Russian population of Ayrshire cows. The study included 5828 milk and DNA samples from 600 Ayrshire cows from six farms in the Leningrad and Moscow regions. On average, the SCC value was 184.1 ± 12.1 thousand units/ml with fluctuations from 107.6 ± 6.4 thousand units/ml to 272.5 ± 49.4 thousand units/ml. A similar picture was observed in relation to the DSCC indicator with an average value of $31.8 \pm 0.7\%$, a minimum of $25.9 \pm 0.8\%$ and a maximum of $47.9 \pm 4.2\%$. The heritability coefficients were calculated for the SCC – 0.207, for the DSCC – 0.085. A significant influence of the factors “Farm”, “Father” and “Lactation period” ($p < 0.001$) on the level of SCC and DSCC in cows’ milk was revealed. In the course of the study, using the Illumina BovineSNP50 BeadChip DNA chip, SNP profiles of animals were obtained and functional candidate genes were identified. GWAS analysis revealed three SNPs in BTA12 (MYO16, rs42775315), BTA17 (NELL1, rs43178042) and BTA29 (the closest region of the SCLT gene, rs43178042) significantly associated with the number of somatic cells in cows’ milk ($p < 0.00001$). Animals with homozygous genotypes for rs42775315 GG (90.3%, 163.1 ± 9.8 thousand units/ml), rs109897445 GG (44.17%, 137.5 ± 11.6 thousand units/ml) and rs43178042 CC (85.0%, 162.6 ± 9.5 thousand units/ml) had lower SCC values. The results obtained provide important information on the genetic mechanisms that determine the predisposition to mastitis in Ayrshire cows.

Keywords: cows, Ayrshire breed, milk, somatic cells, SNP, candidate gene, DNA-chip

Acknowledgments: the work was performed in accordance to the plan of research works for 2024 FSBRI Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst (No. FGGN-2024-0021).

For citation: Pozovnikova MV, Tulinova OV, Vasileva OK, Shcherbakov YuS. Identification and GWAS analysis of significant genomic loci associated with mastitis resistance in Ayrshire cows. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2024;107(4):68-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.33284/2658-3135-107-4-68>

Введение.

В молочных стадах для получения достаточных объемов молока высокого качества необходим контроль здоровья вымени, так как нарушение его секреторной функции может возникать вследствие развития воспалительных заболеваний вымени – маститов. Субклинический мастит характеризуется воспалительным процессом в молочной железе, который не проявляется явными клиническими симптомами, что затрудняет его диагностику, поэтому именно раннее выявление и профилактика данного заболевания не перестают быть актуальными. Причинами субклинического мастита могут быть как инфекционные составляющие (Kaczorowski Ł et al., 2022; Artemieva O et al., 2021), так и тепловой стресс (Rakib MRH, 2020) или нарушения рациона, такие как, например, высокое содержание белка (Исакова М.Н., 2021) и недостаток селена (Zhang Y et al., 2022; Сычева И.Н. и др., 2022). Методы диагностики и профилактики субклинического мастита включают регулярный мониторинг качества молока путём исследований количества соматических клеток (КСК). В норме

соматические клетки всегда присутствуют в молоке, а их уровень у здоровых коров варьирует на протяжении лактации и может быть выше у высокопродуктивных коров (Найманов Д.К. и др., 2019). Современные доступные методы проточной цитометрии, дополненные инфракрасной спектроскопией, предоставляют возможность проведения не только количественной оценки общего числа клеток, но и их дифференциации по типу. Данный подход позволяет определить процентное соотношение лимфоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов в составе соматических клеток (ДКСК – дифференциальное количество соматических клеток). Одновременный учёт КСК и ДКСК позволяет не только выявлять животных с субклинической формой мастита, но также мониторить стадо по наличию хронических (персистирующих) форм заболевания и выявлять особей, находящихся в группе риска развития мастита (Schwarz D et al., 2020; Сермягин А.А. и др., 2021).

Одним из направлений работы по минимизации распространённости мастита в стадах является селекционная работа, направленная на отбор животных, обладающих природной резистентностью к данному заболеванию. В основе этого подхода лежит генетическая составляющая, которая определяет индивидуальную устойчивость коров к развитию различных форм мастита. Несмотря на полигенную природу мастита коров, актуальным является поиск различных регионов генома, ассоциированных с низким содержанием КСК в молоке коров, методом GWAS. Систематический обзор научных статей (Narayana SG et al., 2023) объединил имеющиеся опубликованные данные GWAS для признаков здоровья вымени. Установлено, что для 3 основных молочных пород (голштинской, джерсейской и айрширской) было выявлено 5843, 2311 и 1915 генов соответственно, среди которых общими были 74 гена. Количество генов, связанных с признаками клинического мастита, составило 54, а 24 из них были ассоциированы как с КСК, так и с клиническими признаками мастита (Narayana SG et al., 2023). Мета-анализ данных GWAS по 6-ти породам скота (голштинская, джерсейская, брауншвицкая, норвежский красный скот, монбельярд, нормандский скот) определил 58 генов-кандидатов, которые были связаны с заболеваемостью маститом, включая 16 QTL, которые не перекрывались с ранее идентифицированными локусами. Анализ обогащения геномных признаков определил 31 ген-кандидат и 14 казуальных генов, ассоциированных с маститом коров (Cai Z et al., 2024).

Таким образом, анализ полногеномных исследований для выявления в геноме локусов, ассоциированных с КСК и ДКСК, является актуальным и перспективным направлением. Определение функциональных генетических вариантов позволит разработать эффективную стратегию селекции на резистентность к данному заболеванию.

Цель исследования.

Идентификация и анализ геномных регионов и SNP, предположительно связанных с количеством соматических клеток с учётом их дифференциации, в российской популяции коров айрширской породы.

Материалы и методы исследования.

Объект исследования. Пробы молока и ДНК коров айрширской породы.

Обслуживание животных и экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с инструкциями и рекомендациями нормативных актов: Протоколом Комиссии по этике экспериментов на животных Федерального научного центра животноводства им. Л.К. Эрнста (№ 2020/2) и Законом Российской Федерации о ветеринарной медицине (№ 4979-1 от 14 мая 1993 г.). При проведении исследований были приняты меры для обеспечения минимума страданий животных и уменьшения количества исследуемых опытных образцов.

Схема эксперимента. Исследования проводили в 2021-2022 гг. в 6-ти хозяйствах по разведению айрширской породы молочного скота: № 1 (n=98), № 2 (n=60), № 3 (n=178), № 4 (n=159), № 5 (n=76) (Ленинградская область) и № 6 (n=29) (Московская область). В исследование привлечены коровы-сверстницы первого отёла, родившиеся в 2018-2019 гг. Пробы молока для лабораторных исследований собирали 1 раз в месяц (всего 5828 проб). Однократно у всех животных были взяты образцы венозной крови для получения препаратов ДНК. На протяжении исследования животные получали сбалансированный монокорм в соответствии с их физиологическим статусом в системе кормления конкретного хозяйства.

Оборудование и технические средства. Подсчёт КСК (тыс. ед./мл) и ДКСК (%) в пробах сырого молока проводили на базе ЦКП ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста с использованием инфракрасного анализатора CombiFoss 7 DC («FOSS», Дания). Взятие проб крови осуществляли из хвостовой вены в вакуумные пробирки K3EDTA (ООО «Астремед», Китай). Для генотипирования использовался ДНК-чип Illumina BovineSNP50 BeadChip (50K) (Illumina Inc., США) с плотностью покрытия 54 609 SNP.

Статистическая обработка. На основании результатов контроля качества геномных прочтений для дальнейшего анализа были отобраны образцы с качеством не менее 95%. Редактирование данных ДНК-чипа для создания адаптивных файлов расширения (.ped, .map, .fam, .bed, .bim) выполнялось с использованием программного обеспечения PLINK 1.9 с частотой минорного аллеля (MAF)>0,05. После контроля качества для дальнейшего анализа были сохранены 39856 SNP. Полученные фенотипические данные по КСК и ДКСК были использованы для анализа GWAS. Анализ ассоциаций генотипов с признаками по всему геному был выполнен с использованием статистического программного обеспечения EMMAX, где была сгенерирована матрица родства. В статистической модели учитывались хозяйство, год и месяц рождения как фиксированные эффекты. Влияние SNP на признак рассчитывалось в соответствии со следующей моделью:

$$y = X\beta + Zu + \epsilon,$$

где: y – вектор $n \times 1$ наблюдаемых фенотипов, n – количество собранных фенотипов,

X – матрица $n \times f$ фиксированных эффектов (f), β – вектор $f \times 1$, содержащий фиксированные коэффициенты эффектов,

Z – матрица $n \times t$, связывающая случайные эффекты (t) с фенотипом, u – случайный эффект смешанной модели (Kiser JN and Neibergs HL, 2021).

Поправка Бонферрони была применена для установления уровней значимости для эффекта SNP. Значимые и предполагаемые уровни были установлены как $1.254516e-06$ ($0,05/39815$) и $2.509033e-05$ ($1,00/39815$) соответственно. Манхэттенские и квантильно-квантильные (Q-Q) графики были созданы с использованием пакетов qqman и ggplot2 в среде программирования R.

Перекрывающиеся гены или гены, близкие к геномной области идентифицированных SNP (расположенные в пределах 0,5 Мб от SNP), были аннотированы на основе сборки генома коровы (Bos Taurus; BTA) ARS-UCD1.3. Информация о SNP для соответствующих генов была получена с помощью геномного браузера Ensembl (Genome assembly: UMD3.1 (GCA_000003055.3)).

Статистическую обработку фенотипических данных проводили в программе «Statistica.10» («Statsoft, Inc./TIBCO», США). Применяли многофакторный дисперсионный анализ ANOVA для проверки основных эффектов влияния на состав молока факторов «хозяйство», «отец», «сезон года» и «месяц лактации». Парное сравнение значений проводили с использованием критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

Коэффициент наследуемости вычисляли с применением дисперсионного анализа по уравнению:

$$h^2 = \frac{VarA}{VarA + VarPE + VarE},$$

где: $VarA$ – аддитивная генетическая дисперсия,

$VarPE$ – дисперсия постоянно действующих факторов среды,

$VarE$ – остаточная дисперсия ошибки.

Подготовка информации по фенотипам животных, исключение недостоверных данных, пропущенных значений, оценка описательных и частотных статистик проведена в программах «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США) и «RStudio». Дисперсии и ковариации оценивали методом ограниченного максимального правдоподобия (Restricted Maximum Likelihood Estimation, REML) на основе множественных итераций с использованием модуля RENUMF90 (Misztal I et al., 2002).

Результаты исследования.

Анализ содержания соматических клеток в пробах молока коров показал, что в среднем по всем анализируемым группам средние значение КСК не превышало 200 тыс. ед./мл. Однако высокий доверительный интервал свидетельствует о большой вариабельности признака в стадах. Среди анализируемых стад коровы в хозяйстве № 3 имели самые низкие средние значения КСК (107,6 тыс. ед./мл, Std.Dev=85,2), а максимальные были зафиксированы для хозяйства № 6 (272,5 тыс. ед./мл, Std.Dev=266,1). Повышенное содержание КСК может свидетельствовать о некоторых проблемах со здоровьем вымени животных в стаде (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения КСК и ДКСК в молоке коров айрширской породы в анализируемых хозяйствах

Table 1. Average values of SCC and DSCC in milk of Ayrshire cows in the analyzed farms

№ хозяйства / No of farm	n	Показатель / Indicator					
		КСК, тыс. ед./мл / SCC, thousand units/ml			ДКСК / DSCC, %		
		Mean	Std.Dev.	Std.Err	Mean	Std.Dev.	Std.Err
1	98	237,0	395,6	40,0	36,0	26,3	2,7
2	60	152,5	253,9	32,8	31,5	23,7	3,1
3	178	107,6	85,2	6,4	25,9	10,6	0,8
4	159	207,3	390,1	30,9	30,6	12,9	1,0
5	76	236,9	245,7	28,2	36,9	16,3	1,9
6	29	272,5	266,1	49,4	47,9	22,4	4,2
В среднем/Average	600	184,1	296,9	12,1	31,8	18,2	0,7

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении показателя ДКСК. Так, минимальные средние значения были получены в хозяйстве № 3 (25,9 %, Std.Dev=10,6), а максимальные – в хозяйстве № 6 (47,9 %, Std.Dev=22,4). Полученные нами данные могут свидетельствовать как о разной степени восприимчивости коров к заболеванию маститом, так и разным уровне менеджмента в стадах.

Корреляционный анализ выявил однонаправленную взаимосвязь КСК-ДКСК ($r=0,700$ при $P \leq 0,05$). Коэффициент наследуемости для КСК составил 0,207, а для ДКСК – 0,085 при $P \leq 0,001$.

Анализ влияния факторов (табл. 2) показал, что изменение значений КСК с учётом ДКСК значимо не изменяется в зависимости от сезона года.

Таблица 2. Влияние факторов на фенотипическую изменчивость КСК и ДКСК в молоке коров айрширской породы

Table 2. Influence of factors on the phenotypic variability of the SCC and DSCC in milk of Ayrshire cows

Показатель / Indicator	Фактор / Factor							
	хозяйство / Farm		отец / Father		сезон года / Season of year		период лактации / Lactation period	
	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value	R ²	p-value
КСК, тыс. ед./мл / SCC, thousand units/ml	0,010	0,000	0,029	0,000	0,000	0,878	0,002	0,005
ДКСК, % / DSCC, %	0,032	0,000	0,050	0,000	0,001	0,094	0,002	0,004

Это, вероятно, обусловлено тем, что коровы находятся на круглогодичном монокормлении, что, в свою очередь, в определённой степени нивелирует сезонные колебания в составе молока.

Однако остальные факторы («Хозяйство», «Отец» и «Период лактации») оказывали существенное влияние на уровень КСК и ДКСК в молоке коров ($P \leq 0,001$).

Для поиска ассоциаций было использовано 39856 SNP из панели массива Illumina BovineSNP50 BeadChip. В общей сложности анализ GWAS выявил 20 SNP, из которых 3 SNP (табл. 3) достигли порога значимости ($1.254516e-06$) и были связаны с признаком «КСК», а 17 SNP при суггестивном уровне значимости ($2.509033e-05$) были ассоциированы, как с признаком «КСК», так и с признаком «ДКСК» (рис. 1а и 2а). Анализ не выявил ни одного одиночного нуклеотидного полиморфизма, ассоциированного более чем с одним изучаемым признаком. Уровень достоверности оценок ассоциаций по признакам «КСК» и «ДКСК» приближался к нормальному и демонстрировал незначительное отклонение от теоретически ожидаемого (рис. 1б и 2б).

Идентифицированные в нашем исследовании SNP с высоким порогом значимости локализовались в области генов *MYO16* (BTA 12, rs42775315) и *NELL1* (BTA29, rs43178042) и в межгеномном пространстве вблизи гена *SCLT1* (BTA 17, rs109897445).

Таблица 3. Достоверно значимые SNP, ассоциированные с КСК в молоке коров айрширской породы

Table 3. Significant SNPs associated with SCC in milk of Ayrshire cows

SNP	Хромосома / <i>Chromosome</i>	Позиция, п. н. / <i>Position, b.p.</i>	P-value	Ген/локализация / <i>Gene/localization</i>
rs42775315	12	88018471	1.115738255e-07	<i>MYO16</i>
rs109897445	17	28862421	3.793613216e-08	Межгенное (ближайший ген <i>SCLT1</i>) / <i>Intergenic (closest gene SCLT1)</i>
rs43178042	29	24014819	7.081803309e-07	<i>NELL1</i>

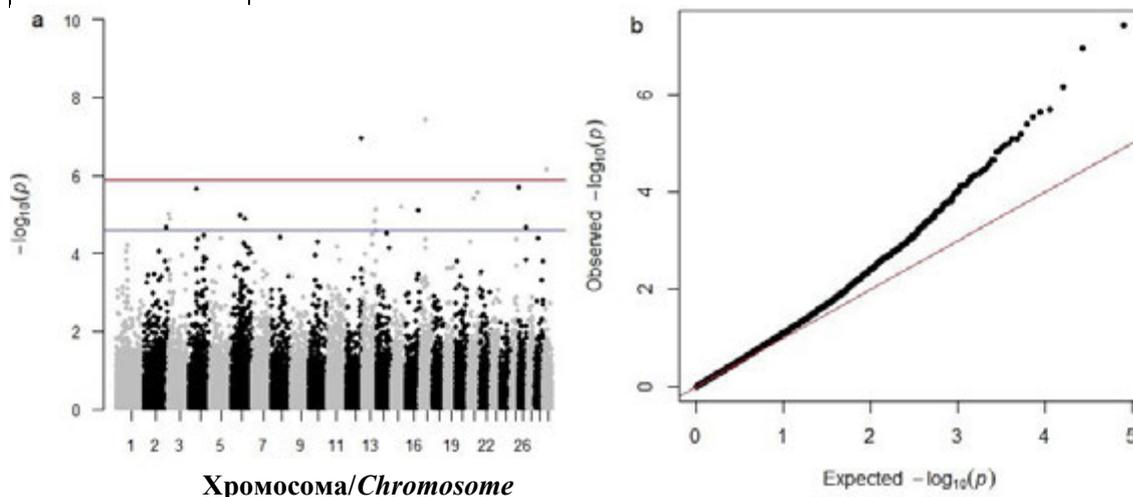


Рисунок 1. График Манхеттан для признака «КСК» (а). Пороговое значение для всего генома (красная линия) соответствует поправке Бонферрони. Графики квантиль-квантиль (QQ) отображают отрицательные логарифмы ожидаемых значений p (ось X) и наблюдаемых значений p (ось Y) (б).

Figure 1. Manhattan plot for the “SCC” trait (a). The genome-wide threshold (red line) corresponds to the Bonferroni correction. Quantile-quantile (QQ) plots display the negative logarithms of the expected p-values (X-axis) and the observed p-values (Y-axis) (b).

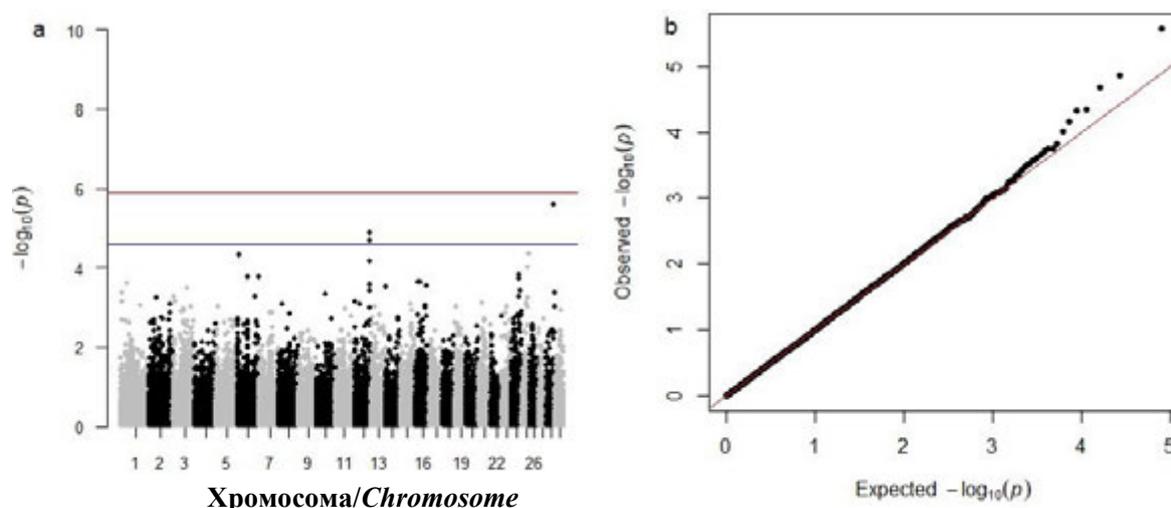


Рисунок 2. График Манхеттан для признака «ДКСК» (а). Пороговое значение для всего генома (красная линия) соответствует поправке Бонферрони. Графики квантиль-квантиль (QQ) отображают отрицательные логарифмы ожидаемых значений p (ось X) и наблюдаемых значений p (ось Y) (b).

Figure 2. Manhattan plot for the “DSCC” trait (a). The genome-wide threshold (red line) corresponds to the Bonferroni correction. Quantile-quantile (QQ) plots display the negative logarithms of the expected p -values (X-axis) and the observed p -values (Y-axis) (b).

Для установления связи полиморфных вариантов идентифицированных SNP мы провели сравнительный анализ содержания соматических клеток в молоке у коров с различными генотипами (табл. 4). По rs42775315 90,3 % животных имели генотип GG и отличались меньшими значениями КСК в сравнении с животными с гетерозиготным генотипом ($P \leq 0,01$). Всего 3 особи имели генотип AA и средние значения КСК >1000,0 тыс. ед./мл и были исключены из анализа ввиду малочисленности группы. 3 полиморфных варианта было идентифицировано среди анализируемых стад по rs109897445: AA (9,5 %), AG (46,33 %) и GG (44,17 %). Минимальные средние значения соматических клеток в молоке были зафиксированы у особей с генотипом GG в сравнении со сверстницами с генотипом AA ($P \leq 0,05$) и AG ($P \leq 0,001$). По rs43178042 большая часть выборки животных (85,0 %) имела гомозиготный генотип CC и характеризовалась низкими значениями КСК в сравнении с особями с генотипом AC ($P \leq 0,05$).

Таблица 4. Показатели КСК (тыс. ед./мл) по первой законченной лактации коров айрширской породы в зависимости от их генотипов по идентифицированным SNP
Table 4. Indicators of “SCC” trait in the first completed lactation of Ayrshire cows depending on their genotypes for identified SNPs

SNP	Генотип / Genotype		
rs42775315	AA=3	AG=55	GG=542
	1124,2±1006,3	337,7±69,0 ^a	163,1±9,8 ^b
rs109897445	AA=57	AG=278	GG=265
	446,4±89,9 ^c	175,1±13,4 ^{f,c}	137,5±11,6 ^{f,d}
rs43178042	AA=9	AC=81	CC=510
	783,2±380,2	255,5±39,0 ^c	162,6±9,5 ^d

Примечание: значения с разными индексами различаются при ^{a-b} – $P \leq 0,01$; ^{c-d} – $P \leq 0,05$; ^{e-f} – $P \leq 0,001$
Note: means with different indices are differ at ^{a-b} – $P \leq 0,01$; ^{c-d} – $P \leq 0,05$; ^{e-f} – $P \leq 0,001$

Таким образом, различные полиморфные варианты SNP, идентифицированные GWAS, были ассоциированы с содержанием соматических клеток в молоке коров айрширской породы, разводимой в РФ.

Обсуждение полученных результатов.

Количество соматических клеток в молоке служит важным биомаркером, отражающим состояние здоровья вымени коровы и, следовательно, безопасность произведённого молока. Согласно установленным стандартам качества (ГОСТ Р 52054-2003 «Молоко натуральное коровье - сырьё. Технические условия»), содержание соматических клеток в сыром молоке, поступающем на предприятия по переработке, не должно превышать 400 тыс. ед./мл. При этом, при оценке количества соматических клеток в индивидуальных пробах молока от отдельных коров, предельно допустимые значения не должны превышать 200 тыс. ед./мл. Полученные нами данные показали, что в среднем по всем оценённым стадам КСК равно 184,1 тыс. ед./мл, что в целом согласуется с результатами Болгова А.Е. с соавторами (2019), в исследованиях которых содержание соматических клеток в молоке айрширских коров составило 185 тыс. ед./мл.

Определение показателя ДКСК не так давно стало доступным в России. Однако уже имеется ряд публикаций, доказывающих его информативность в плане индивидуальной оценки состояния молочной железы коров. По данным Сермягина А.А. с коллегами (2021), у коров голштинизированной чёрно-пёстрой породы значения ДКСК составило $63,5 \pm 0,6$ % при КСК 832 ± 31 тыс. ед./мл. В проведённых нами ранее исследованиях установлено, что в молоке коров айрширской породы значения КСК было $106,73 \pm 252$ тыс. ед./мл, а ДКСК – $25,79 \pm 33,93$ %, что ниже в 3,2 и 2 раза соответственно, чем в молоке голштинских коров ($P \leq 0,001$) (Позовникова М.В. и др., 2022). Данный факт, по-видимому, связан с высокой устойчивостью животных айрширской породы к воспалительным заболеваниям вымени (Костомахин Н.М. и др., 2020).

Показатели наследуемости для КСК и ДКСК были зафиксированы на уровне 20,7 и 8,5 % соответственно. Ряд работ демонстрируют низкую наследуемость для данных признаков. Так, по данным Ablondi M с соавторами (2023), у симментальских коров коэффициент наследуемости для КСК составил 0,06, а для ДКСК – 0,08, но значения повторяемости для этих признаков составляли 0,43 и 0,36, что, по мнению авторов, было связано в первую очередь, со значительным влиянием факторов окружающей среды. У голштинских коров, оценённых по первой лактации, коэффициент наследуемости для КСК составил 0,104, а для комплекса признаков, «удой, КСК и ДКСК» – 0,137. Одновременный учёт трёх составляющих может быть эффективен в отношении снижения уровня КСК с одновременным повышением молочной продуктивности (Huang SN et al., 2024). По данным Лашневой И.А. (2023), в российской популяции голштинских коров показатель наследуемости для КСК был выше и составил 0,119.

На изменение числа соматических клеток с учётом их дифференциации в индивидуальных пробах молока айрширских коров значимое влияние оказывали факторы «Хозяйство», «Отец» и «Период лактации» ($P \leq 0,001$). «Хозяйство» – фактор, включающий в себя целый комплекс условий, в которых содержатся коровы: рацион питания, условия содержания, уровень санитарно-гигиенических норм, режим доения и т. д. Различные хозяйства могут иметь существенные отличия в этих условиях, что влияет на состояние здоровья коров и, соответственно, на качество их молока (Третьяков Е.А., 2018). Фактор «Отец» определяет генетическую предрасположенность коровы к продукции молока с определёнными свойствами (Болгов А.Е. и др., 2020). Период лактации отражает физиологическое состояние коровы в разные стадии её молочной продуктивности (Найманов Д.К. и др., 2019). Необходимо отметить совместное влияние данных факторов. Например, генетически склонные к болезням коровы могут быть более чувствительны к неблагоприятным условиям содержания в хозяйстве, что приводит к увеличению количества соматических клеток в молоке.

Несмотря на низкую наследуемость признаков КСК и ДКСК, анализ генетических факторов, основанный на идентификации значимых локусов в геноме коров, становится более актуальным. Определение SNP, ассоциированных с устойчивостью коров к субклиническому маститу поз-

воляет выявлять «желательные» генотипы животных, что в перспективе может быть эффективным инструментом в селекции стад на устойчивость к маститу. По результатам нашего исследования методом GWAS было выявлено три SNP с высоким уровнем значимости ($1.254516e-06$). Животные с гомозиготным генотипом GG по rs42775315, GG по rs109897445 и CC по rs43178042 характеризовались достоверно низкими значениями КСК в сравнении со сверстницами ($P \leq 0,01-0,001$). В качестве функциональных генов-кандидатов были определены гены *MYO16*, *NELL1* и ген *SCLT1*. Ген *MYO16* (миозин 16) играет значимую роль в регуляции клеточного цикла, пролиферации клеток и функционировании нейронов (Telek E et al., 2022). По данным Nazar M с коллегами (2021), методом GWAS с использованием модели FarmCPU у коров голштинской породы ген *MYO16* был определён как ген-кандидат для признаков сосков вымени. Другими авторами методом GWAS использованием подхода ddRAD данный ген был связан с признаками молочной продуктивности воспроизводства у буйволов породы мурра (Ravi Kumar D et al., 2023). Ген *NELL1* (Нейронный EGFL-1) был изначально идентифицирован как ген, участвующий в регуляции роста и дифференциации остеобластов. Последние данные показали, что белок NELL1 обладает противовоспалительными свойствами путем подавления острой и хронической инфильтрации воспалительных клеток, способствует выработке воспалительных цитокинов и экссудации мягких тканей (Shen J et al., 2013; Chen H et al., 2018).

В исследовании Duchemin SI (2017) картирование BTA17 выявило значимые QTL у коров голштино-фризской породы, ассоциированные с жирнокислотным составом молока. Среди прочих значимым был определён ген *SCLT1* (натриевый канал и клатриновый линкер 1). Известно, что в процессе развития воспаления или при хроническом течении мастита соотношения жирных кислот в молоке подвержено значимым изменениям (Сермягин А.А. и др., 2021; Позовникова М.В. и др., 2022). Ген *SCLT1* экспрессируется в тканях молочной железы, а белок *SCLT1* необходим для цитолиза. Сигналы, передаваемые первичными ресничками, играют важную роль в дифференциации и морфогенезе тканей в процессе развития (Ott SM, 2020).

Основной проблемой в изучении генетических факторов, влияющих на развитие мастита, является недостаточное знание о функциях клеточных сетей и роли генов, не специфичных для этого заболевания, но потенциально важных в его развитии. Для совершенствования геномного прогнозирования необходимы дальнейшие исследования, направленные на верификацию и идентификацию SNP в этих ключевых кандидатных генах.

Наше исследование позволило обнаружить ранее неизвестные участки генома и гены-кандидаты, связанные с устойчивостью к маститу у коров айрширской породы, разводимой в РФ. Полученные данные расширяют наши представления о генетической основе устойчивости к маститу у молочного скота.

Заключение.

В результате проведённых исследований с использованием метода GWAS получены данные по идентификации геномных регионов и SNP, предположительно связанных с количеством соматических клеток в молоке коров айрширской породы. Идентифицированы SNP на BTA12 (*MYO16*, rs42775315), BTA17 (*NELL1*, rs43178042) и BTA29 (близлежащая область гена *SCLT1*, rs43178042). Полученные данные предоставляют важные сведения о генетических механизмах, которые определяют предрасположенность к маститу у айрширских коров. Проведение дополнительных исследований и верификация выявленных генетических ДНК-маркеров будут способствовать разработке инструментов, обеспечивающих реальное повышение резистентности к маститу животных и тем самым улучшения здоровья стада, повышение качества молока и молочной продукции, что повлияет на экономическую эффективность скотоводства.

Список источников

1. Болгов А.Е., Комлык И.П., Гришина Н.В. Определение и использование индексов племенной ценности быков по соматическим клеткам молока у дочерей при отборе на резистентность к маститу // Генетика и разведение животных. 2020. № 1. С. 3-8. [Bolgov AE, Komlyk IP, Grishina NV. Determination and use of bulls breeding value indices for somatic milk cells in daughters during selection for mastitis resistance. *Genetika i razvedenie zhiivotnyh*. 2020;1:3-8. (*In Russ.*)]. doi: 10.31043/2410-2733-2020-1-3-8
2. Влияние количества соматических клеток с учетом их морфологической дифференциации на компонентный состав молока коров / М.В. Позовникова, В.Б. Лейбова, О.В. Тулинова, Е.А. Романова, Ю.С. Щербakov // Российская сельскохозяйственная наука. 2022. № 6. С. 57-62. [Pozovnikova MV, Leibova VB, Tulinova OV, Romanova EA, Shcherbakov YuS. Effect of the somatic cell count, taking into account their morphological differentiation, on the component composition of cow's milk. *Russian Agricultural Sciences*. 2022;6:57-62. (*In Russ.*)]. doi: 10.31857/S2500262722060114
3. Влияние коррекции элементного статуса молочных коров на количественные и качественные характеристики молока / И.Н. Сычева, А.Б. Оришев, А.А. Мамедов, О.Н. Ивашова, Д.М. Муслимова // Животноводство и кормопроизводство. 2022. Т. 105. № 3. С. 8-18. [Sychyova IN, Orishev AB, Mamedov A A, Ivashova ON, Muslyumova DM. Effect of elemental status correction on the quantitative and qualitative characteristics of milk in dairy cows. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2022;105(3):8-18. (*In Russ.*)]. doi: 10.33284/2658-3135-105-3-8
4. Возрастные и наследственные факторы изменчивости количества соматических клеток в молоке коров айрширской породы / А.Е. Болгов, И.П. Комлык, Н.В. Гришина, Л.С. Паталяйнен // Генетика и разведение животных. 2019. № 2. С. 36-41. [Bolgov AE, Komlyk IP, Grishina NV, Patalainen LS. Age and hereditary factors of somatic cells number variability in milk of Ayrshire cows. *Genetika i razvedenie zhiivotnyh*. 2019;2:36-41. (*In Russ.*)]. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-36-41
5. ГОСТ Р 52054-2003. Молоко натуральное коровье - сырье. Технические условия. Введ. 22.05.2003. М.: Стандартинформ, 2008. 30 с. [GOST R 52054-2003. Moloko natural'noe korov'e - syr'e. *Texnicheskie usloviya*. Vved. 22.05.2003. Moscow: Standartinform; 2008:30 p. (*In Russ.*)].
6. Лашнева И.А. Генетическая и геномная вариабельность компонентного состава молока и количества соматических клеток у коров голштинской породы: дис. канд. биол. наук. Дубровицы, 2023. 206 с. [Lashneva IA. *Geneticheskaja i genomnaja variabel'nost' komponentnogo sostava moloka i kolichestva somaticheskikh kletok u korov golshtinskoj porody*. [dissertation] Dubrovicy; 2023:206 p. (*In Russ.*)].
7. Молочная продуктивность дочерей быков-производителей различных линий голштинской породы и содержание соматических клеток в молоке / Д.К. Найманов, Г.И. Шайкамал, А.Т. Кажиякбарова, Е.Б. Джуламанов // Животноводство и кормопроизводство. 2019. Т. 102. № 2. С. 115-124. [Naimanov DK, Shaykamal GI, Kazhiyakbarova AT, Dzulamanov EB. Milk productivity of daughters from sires of various lines of Hholstein breed and the content of somatic cells in milk. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2019;102(2):115-124. (*In Russ.*)]. doi: 10.33284/2658-3135-102-2-115
8. Морфологический состав соматических клеток в молоке коров как критерий оценки здоровья молочной железы в связи с продуктивностью и компонентами молока / А.А. Сермягин, И.А. Лашнева, А.А. Косицин, Л.П. Игнатъева, О.А. Артемьева, J. Sölkner, Н.А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. 2021. Т. 56, № 6. С. 1183-1198. [Sermyagin AA, Lashneva IA, Kositsin AA, Ignatieva LP, Artemieva OA, Sölkner J, Zinovieva N.A. Differential somatic cell count in milk as criteria for assessing cows' udder health in relation with milk production and components. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*. 2021;56(6):1183-1198. (*In Russ.*)]. doi:10.15389/agrobiology.2021.6.1183rus doi: 10.15389/agrobiology.2021.6.1183eng
9. Морфофункциональные свойства вымени, экстерьерные особенности и молочная продуктивность коров разных пород / Н.М. Костомахин, Г.П. Табаков, Л.П. Табакова, В.Е. Никит-

ченко, А.С. Коротков // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2020. № 2. С. 64-84. [Kostomakhin NM, Tabakov GP, Tabakova LP, Nikitchenko VYe, Korotkov AS. Morphofunctional properties of udder, conformation features and milk productivity of different cow breeds. Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy. 2020;2:64-84. (In Russ.).] doi: 10.26897/0021-342X-2020-2-64-84

10. Определение мочевины в молоке высокопродуктивных коров - прогностический маркер развития мастита / М.Н. Исакова, М.В. Ряпосова, С.В. Мымрин, У.В. Сивкова // Животноводство и кормопроизводство. 2021. Т. 104. № 3. С. 147-154. [Isakova MN, Ryaposova MV, Mymrin SV, Sivkova UV. Determination of urea in the milk of highly productive cows – a prognostic marker of mastitis development. Animal Husbandry and Fodder Production. 2021;104(3):147-154. (In Russ.).] doi: 10.33284/2658-3135-104-3-147

11. Третьяков Е.А. Качество молока коров айрширской породы прилуцкого типа в зависимости от сезона года и способа содержания // Молочнохозяйственный вестник. 2018. № 2(30). С. 89-97. [Tretyakov YeA. Milk quality of Ayrshire breed cows (Prilutsky type) depending on a season and a keeping way. Molochnokhozyajstvennyj Vestnik. 2018;2(30):89-97. (In Russ.).]

12. Ablondi M, Summer A, Stocco G, Degano L, Vicario D, Stefanon B, Cipolat-Gotet C. Heritability and genetic correlations of total and differential somatic cell count with milk yield and composition traits in Italian Simmental cows. Journal of Dairy Science. 2023;106(12):9071-9077. doi: 10.3168/jds.2023-23639

13. Artemieva O, Nikanova DA, Kositsin A, Lashneva I, Ignatieva LP, Sermyagin AA, Zinovieva NA. PSX-B-21 Diagnosis of early mastitis in dairy cows: Somatic cells and bacterial pathogen measuring. Journal of Animal Science. 2021;99(3):269-270. doi: 10.1093/jas/skab235.494

14. Cai Z, Iso-Touru T, Sanchez MP, Kadri N, Bouwman AC, Chitneedi PK, Sahana G, et al. Meta-analysis of six dairy cattle breeds reveals biologically relevant candidate genes for mastitis resistance. Genetics Selection Evolution. 2024;56(1):54. doi: 10.1186/s12711-024-00920-8

15. Chen H, Zhang Z, Zhang L, Wang J, Zhang M, Zhu B. miR-27a protects human mitral valve interstitial cell from TNF- α -induced inflammatory injury via up-regulation of NELL-1. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2018;51(6):e6997. doi: 10.1590/1414-431X20186997

16. Duchemin SI, Bovenhuis H, Megens HJ, Van Arendonk JAM, Visker MHPW. Fine-mapping of BTA17 using imputed sequences for associations with de novo synthesized fatty acids in bovine milk. Journal of Dairy Science. 2017;100(11):9125-9135. doi: 10.3168/jds.2017-12965

17. Huang CH, Furukawa K, Kusaba N, Baba T, Kawakami J, Hagiya K. Genetic parameters for novel mastitis traits defined by combining test-day somatic cell score and differential somatic cell count in the first lactation of Japanese Holsteins. Journal of Dairy Science. 2024;107(6):3738-3752. doi: 10.3168/jds.2023-24399

18. Kaczorowski Ł, Powierska-Czarny J, Wolko Ł, Piotrowska-Cyplik A, Cyplik P, Czarny J. The influence of bacteria causing subclinical mastitis on the structure of the cow's milk microbiome. Molecules. 2022;27(6):1829. doi: 10.3390/molecules27061829

19. Kiser JN, Neibergs HL. Identifying loci associated with bovine corona virus infection and bovine respiratory disease in dairy and feedlot cattle. Front Vet Sci. 2021;8:679074. doi: 10.3389/fvets.2021.679074

20. Misztal I, Tsruta S, Strabel T, Auvray B, Druet T, Lee DH. BLUPF90 and related programs (BGF90). Proceedings of the 7th world congress on genetics applied to livestock production. France, Montpellier, 19-23 Aug. Communication. 2002;28-07(28):21-22.

21. Narayana SG, de Jong E, Schenkel FS, Fonseca PA, Chud TC, Powell D, Barkema HW, et al. Underlying genetic architecture of resistance to mastitis in dairy cattle: A systematic review and gene prioritization analysis of genome-wide association studies. Journal of Dairy Science. 2023;106(1):323-351. doi: 10.3168/jds.2022-21923

22. Nazar M, Lu X, Abdalla IM, Ullah N, Fan Y, Chen Z, Yang Z, et al. Genome-wide association study candidate genes on mammary system-related teat-shape conformation traits in Chinese holstein cattle. Genes. 2021;12(12):2020. doi: 10.3390/genes12122020

23. Ott CM. Primary Cilia. Arais IM, et al. The Liver: Biology and Pathobiology, 6 th edition. 2020:50-61. doi: 10.1002/9781119436812.ch5
24. Rakib MRH, Zhou M, Xu S, Liu Y, Khan MA, Han B, Gao J. Effect of heat stress on udder health of dairy cows. *Journal of Dairy Research*. 2020;87(3):315-321. doi: 10.1017/S0022029920000886
25. Ravi Kumar D, Nandhini PB, Joel Devadasan M, Sivalingam J, Mengistu D W, Verma A, Tantia MS, et al. Genome-wide association study revealed suggestive QTLs for production and reproduction traits in Indian Murrah buffalo. *3 Biotech*. 2023;13(3):100. doi: 10.1007/s13205-023-03505-2
26. Schwarz D, Kleinhans S, Reimann G, et al. Investigation of dairy cow performance in different udder health groups defined based on a combination of somatic cell count and differential somatic cell count. *Preventive Veterinary Medicine*. 2020;183:105123. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105123
27. Shen J, James AW, Zara JN, Asatrian G, Khadarian K, Zhang JB, Soo C, et al. BMP2-induced inflammation can be suppressed by the osteoinductive growth factor NELL-1. *Tissue engineering Part A*. 2013;19(21-22):2390-2401. doi: 10.1089/ten.tea.2012.0519
28. Telek E, Karadi K, Kardos J, Kengyel A, Fekete Z, Halasz H, Lukacs A, et al. Conformational dynamics and functional characterization of the C-terminal tail of Myosin 16. *Biophysical Journal*. 2022;121(3-1):181a. doi:10.1016/j.bpj.2021.11.1831
29. Zhang Y, Xu Y, Chen B, Zhao B, Gao XJ. Selenium deficiency promotes oxidative stress-induced mastitis via activating the NF-κB and MAPK pathways in dairy cow. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(6):2716-2726. doi: 10.1007/s12011-021-02882-0

References

1. Bolgov AE, Komlyk IP, Grishina NV. Determination and use of bulls breeding value indices for somatic milk cells in daughters during selection for mastitis resistance. *Genetics and Breeding of Animals*. 2020;1:3-8. doi: 10.31043/2410-2733-2020-1-3-8
2. Pozovnikova MV, Leibova VB, Tulinova OV, Romanova EA, Shcherbakov YuS. Effect of the somatic cell count, taking into account their morphological differentiation, on the component composition of cow's milk. *Russian Agricultural Sciences*. 2022;6:57-62. doi: 10.31857/S2500262722060114
3. Sychyova IN, Orishev AB, Mamedov A A, Ivashova ON, Muslyumova DM. Effect of elemental status correction on the quantitative and qualitative characteristics of milk in dairy cows. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2022;105(3):8-18. doi: 10.33284/2658-3135-105-3-8
4. Bolgov AE, Komlyk IP, Grishina NV, Patalainen LS. Age and hereditary factors of somatic cells number variability in milk of Ayrshire cows. *Genetics and Breeding of Animals*. 2019;2:36-41. doi: 10.31043/2410-2733-2019-2-36-41
5. State Standard R 52054-2003 Cow's milk raw. Specifications. Implementation date 22.05.2003. Moscow: Standartinform; 2008:30 p.
6. Lashneva IA. Genetic and genomic variability of milk component composition and somatic cell count in Holstein cows. [dissertation] Dubrovicy; 2023:206 p.
7. Naimanov DK, Shaykamal GI, Kazhiyakbarova AT, Dzulamanov EB. Milk productivity of daughters from sires of various lines of Hholstein breed and the content of somatic cells in milk. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2019;102(2):115-124. doi: 10.33284/2658-3135-102-2-115
8. Sermyagin AA, Lashneva IA, Kositsin AA, Ignatieva LP, Artemieva OA, Sölkner J, Zinovieva N.A. Differential somatic cell count in milk as criteria for assessing cows' udder health in relation with milk production and components. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*. 2021;56(6):1183-1198. doi: 10.15389/agrobiology.2021.6.1183rus doi: 10.15389/agrobiology.2021.6.1183eng
9. Kostomakhin NM, Tabakov GP, Tabakova LP, Nikitchenko VYe, Korotkov AS. Morphofunctional properties of udder, conformation features and milk productivity of different cow breeds. *Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy*. 2020;2:64-84. doi: 10.26897/0021-342X-2020-2-64-84

10. Isakova MN, Ryaposova MV, Mymrin SV, Sivkova UV. Determination of urea in the milk of highly productive cows – a prognostic marker of mastitis development. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2021;104(3):147-154. doi: 10.33284/2658-3135-104-3-147
11. Tretyakov YeA. Milk quality of Ayrshire breed cows (Prilutsky type) depending on a season and a keeping way. *Dairy Bulletin*. 2018;2(30):89-97.
12. Ablondi M, Summer A, Stocco G, Degano L, Vicario D, Stefanon B, Cipolat-Gotet C. Heritability and genetic correlations of total and differential somatic cell count with milk yield and composition traits in Italian Simmental cows. *Journal of Dairy Science*. 2023;106(12):9071-9077. doi: 10.3168/jds.2023-23639
13. Artemieva O, Nikanova DA, Kositsin A, Lashneva I, Ignatieva LP, Sermyagin AA, Zinovieva NA. PSX-B-21 Diagnosis of early mastitis in dairy cows: Somatic cells and bacterial pathogen measuring. *Journal of Animal Science*. 2021;99(3):269-270. doi: 10.1093/jas/skab235.494
14. Cai Z, Iso-Touru T, Sanchez MP, Kadri N, Bouwman AC, Chitneedi PK, Sahana G, et al. Meta-analysis of six dairy cattle breeds reveals biologically relevant candidate genes for mastitis resistance. *Genetics Selection Evolution*. 2024;56(1):54. doi: 10.1186/s12711-024-00920-8
15. Chen H, Zhang Z, Zhang L, Wang J, Zhang M, Zhu B. miR-27a protects human mitral valve interstitial cell from TNF- α -induced inflammatory injury via up-regulation of NELL-1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(6):e6997. doi: 10.1590/1414-431X20186997
16. Duchemin SI, Bovenhuis H, Megens HJ, Van Arendonk JAM, Visker MHPW. Fine-mapping of BTA17 using imputed sequences for associations with de novo synthesized fatty acids in bovine milk. *Journal of Dairy Science*. 2017;100(11):9125-9135. doi: 10.3168/jds.2017-12965
17. Huang CH, Furukawa K, Kusaba N, Baba T, Kawakami J, Hagiya K. Genetic parameters for novel mastitis traits defined by combining test-day somatic cell score and differential somatic cell count in the first lactation of Japanese Holsteins. *Journal of Dairy Science*. 2024;107(6):3738-3752. doi: 10.3168/jds.2023-24399
18. Kaczorowski Ł, Powierska-Czarny J, Wolko Ł, Piotrowska-Cyplik A, Cyplik P, Czarny J. The influence of bacteria causing subclinical mastitis on the structure of the cow's milk microbiome. *Molecules*. 2022;27(6):1829. doi: 10.3390/molecules27061829
19. Kiser JN, Neibergs HL. Identifying loci associated with bovine corona virus infection and bovine respiratory disease in dairy and feedlot cattle. *Front Vet Sci*. 2021;8:679074. doi: 10.3389/fvets.2021.679074
20. Misztal I, Tsruta S, Strabel T, Auvray B, Druet T, Lee DH. BLUPF90 and related programs (BGF90). Proceedings of the 7th world congress on genetics applied to livestock production. France, Montpellier, 19-23 Aug. Communication. 2002;28-07(28):21-22.
21. Narayana SG, de Jong E, Schenkel FS, Fonseca PA, Chud TC, Powell D, Barkema HW, et al. Underlying genetic architecture of resistance to mastitis in dairy cattle: A systematic review and gene prioritization analysis of genome-wide association studies. *Journal of Dairy Science*. 2023;106(1):323-351. doi: 10.3168/jds.2022-21923
22. Nazar M, Lu X, Abdalla IM, Ullah N, Fan Y, Chen Z, Yang Z, et al. Genome-wide association study candidate genes on mammary system-related teat-shape conformation traits in Chinese Holstein cattle. *Genes*. 2021;12(12):2020. doi: 10.3390/genes12122020
23. Ott CM. Primary Cilia. Arais IM, et al. *The Liver: Biology and Pathobiology*, 6 th edition. 2020:50-61. doi: 10.1002/9781119436812.ch5
24. Rakib MRH, Zhou M, Xu S, Liu Y, Khan MA, Han B, Gao J. Effect of heat stress on udder health of dairy cows. *Journal of Dairy Research*. 2020;87(3):315-321. doi: 10.1017/S0022029920000886
25. Ravi Kumar D, Nandhini PB, Joel Devadasan M, Sivalingam J, Mengistu D W, Verma A, Tantia MS, et al. Genome-wide association study revealed suggestive QTLs for production and reproduction traits in Indian Murrah buffalo. *3 Biotech*. 2023;13(3):100. doi: 10.1007/s13205-023-03505-2

26. Schwarz D, Kleinhans S, Reimann G, et al. Investigation of dairy cow performance in different udder health groups defined based on a combination of somatic cell count and differential somatic cell count. *Preventive Veterinary Medicine*. 2020;183:105123. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105123
27. Shen J, James AW, Zara JN, Asatrian G, Khadarian K, Zhang JB, Soo C, et al. BMP2-induced inflammation can be suppressed by the osteoinductive growth factor NELL-1. *Tissue Engineering Part A*. 2013;19(21-22):2390-2401. doi: 10.1089/ten.tea.2012.0519
28. Telek E, Karadi K, Kardos J, Kengyel A, Fekete Z, Halasz H, Lukacs A, et al. Conformational dynamics and functional characterization of the C-terminal tail of Myosin 16. *Biophysical Journal*. 2022;121(3-1):181a. doi:10.1016/j.bpj.2021.11.1831
29. Zhang Y, Xu Y, Chen B, Zhao B, Gao XJ. Selenium deficiency promotes oxidative stress-induced mastitis via activating the NF- κ B and MAPK pathways in dairy cow. *Biological Trace Element Research*. 2022;200(6):2716-2726. doi: 10.1007/s12011-021-02882-0

Информация об авторах:

Марина Владимировна Позовникова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», Московское шоссе, д. 55а, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, 196601, Россия. Тел.: +7-960-231-03-21.

Ольга Васильевна Тулинова, кандидат сельскохозяйственных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики и разведения крупного рогатого скота, Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Московское шоссе, д. 55а, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, 196601, Россия. Тел.: +7-921-305-80-06.

Ольга Константиновна Васильева, кандидат сельскохозяйственных наук, научный сотрудник лаборатории генетики и разведения крупного рогатого скота, Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Московское шоссе, д. 55а, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, 196601, Россия. Тел.: +7-911-280-78-81.

Юрий Сергеевич Щербаков, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Московское шоссе, д. 55а, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, 196601, Россия. Тел.: +7-999-524-47-84

Information about the authors:

Marina V Pozovnikova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher Laboratories of Molecular Genetics, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, St. Petersburg, Tyarlevo, Moscow highway, 55a, 196601, tel.: +7-960-231-03-21.

Olga V Tulinova, Cand. Sci. (Agriculture), Leading Researcher Laboratory of Genetics and Cattle Breeding, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, St. Petersburg, Tyarlevo, Moscow highway, 55a, 196601, tel.: +7-921-305-80-06.

Olga K Vasileva, Cand. Sci. (Agriculture), Researcher Laboratory of Genetics and Cattle Breeding, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, St. Petersburg, Tyarlevo, Moscow highway, 55a, 196601, tel.: +7-911-280-78-81.

Yuriy S Shcherbakov, Cand. Sci. (Biology), Junior Researcher Laboratories of Molecular Genetics, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, St. Petersburg, Tyarlevo, Moscow highway, 55a, 196601, tel.: +7-999-524-47-84

Статья поступила в редакцию 02.10.2024; одобрена после рецензирования 11.11.2024; принята к публикации 16.12.2024.

The article was submitted 02.10.2024; approved after reviewing 11.11.2024; accepted for publication 16.12.2024.