

Животноводство и кормопроизводство. 2025. Т. 108. № 4. С. 119-135.
Animal Husbandry and Fodder Production. 2025. Vol. 108. No. 4. P. 119-135.

Обзорная статья
УДК 636.5:575.5
doi:10.33284/2658-3135-108-4-119

Обзор генов, связанных с половой дифференциацией у кур

Татьяна Александровна Ларкина¹, Наталия Викторовна Дементьева²

^{1,2}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

¹tanya.larkina2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4574-4639>

²dementevan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0210-9344>

Аннотация. В настоящее время отрасль птицеводства ищет эффективные методы изменения пола у кур для различных целей. В частности, в яичном секторе нужны только куры-несушки, а петухов обычно выбраковывают, что нарушает принципы этического обращения с животными, а также приводит к экономическим потерям рентабельности в отрасли. Производителей обязывают использовать технологии определения пола птицы до его рождения. Таким образом, определение пола эмбриона в яйце до инкубации является актуальной проблемой. Понимание генетических основ определения пола у цыплят поможет в разработке технологий и методов, направленных на повышение рентабельности в птицеводстве. В этом обзоре литературы отечественных и зарубежных исследований дана краткая характеристика ключевых генов половых хромосом (*DMRT1*, *HINTW*, *cHEMGN*) и аутосом (*SOX9*, *TLE4Z*, *AMH*, *SERPINB11*, *DDX4*, *CYP19A1*, *FOXL2*), которые связаны с дифференцировкой пола на ранних стадиях развития эмбриона кур. Выявленные гены и мутации в них исследователи могут использовать в технологии редактирования генома птиц. К тому же белки, кодируемые этими генами, играют важную роль в половой дифференциации, и разработка антагонистов или агонистов может обеспечить дополнительный уровень контроля. Такие генетические и фармакологические стратегии обладают значительным потенциалом в отрасли птицеводства с точки зрения оптимизации производства домашней птицы за счёт контроля соотношения полов.

Ключевые слова: курица, ген, половая дифференциация, эмбрион

Благодарности: работа выполнена в соответствии с планом НИР за 2025 г. ВНИИГРЖ (№ 124020200114-7).

Для цитирования: Ларкина Т.А., Дементьева Н.В. Обзор генов, связанных с половой дифференциацией у кур (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2025. Т. 108. № 4. С. 119-135. [Larkina TA. Dementieva NV. A review of genes associated with sexual differentiation in chickens (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2025;108(4):119-135. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-108-4-119>

Review article

A review of genes associated with sexual differentiation in chickens

Tatyana A Larkina¹, Natalia V Dementieva²

^{1,2}Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the LK Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Tyarlevo, Russia

¹tanya.larkina2015@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4574-4639>

²dementevan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0210-9344>

Abstract. Currently, the poultry industry is looking for effective methods of changing the sex of chickens for various purposes. In particular, in the egg sector, only laying hens are needed, and roosters are usually culled, which violates the principles of ethical treatment of animals and also leads to economic

losses in profitability in the industry. Producers are obliged to use technologies for determining the sex of the bird before its birth. Thus, determining the sex of the embryo in the egg before incubation is a pressing issue. Understanding the genetic basis for sex determination in chickens will help in the development of technologies and methods aimed at increasing profitability in poultry farming. This review of domestic and foreign studies provides a brief description of key genes of sex chromosomes (*DMRT1*, *HINTW*, *cHEMGN*) and autosomes (*SOX9*, *TLE4Z*, *AMH*, *SERPINB1I*, *DDX4*, *CYP19A1*, *FOXL2*) that are associated with sex differentiation in the early stages of chicken embryo development. The identified genes or mutations in them can be used by researchers in genome editing technology. In addition, the proteins encoded by these genes play an important role in sexual differentiation, and the development of antagonists or agonists can provide an additional level of control. Such genetic and pharmacological strategies have significant potential in the poultry industry in terms of optimizing poultry production by controlling the sex ratio.

Keywords: chicken, gene, sexual differentiation, embryo

Acknowledgments: the work was performed in accordance to the plan of research works for 2025 of the RRIFAGB (№ 124020200114-7).

For citation: Larkina TA. Dementieva NV. A review of genes associated with sexual differentiation in chickens (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2025;108(4):119-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.33284/2658-3135-108-4-119>

Введение.

В всем мире в отрасли птицеводства ежегодно утилизируются миллиарды суточных цыплят-самцов, поскольку они не представляют ценности для яичной промышленности (Borras E et al., 2023). С целью повышения рентабельности отрасли (Ветох А.Н. и др., 2024) создан молекулярно-генетический метод определения пола эмбриона птиц на ранних стадиях инкубации с минимальным проникновением в яйцо, который применяется на практике. Пол определяется с высокой точностью и очень быстро (в течение часа). Яйца, из которых выплутятся птенцы-самцы, затем можно отобрать и отправить для другого использования, не тратя ресурсы производства на инкубацию и отбор после. Этот метод является автоматизируемым, поэтому его можно использовать в любых масштабах отрасли птицеводства. Способ отбора основан на технологии ПЦР (Романенкова О.С., 2024), с помощью которой можно визуализировать генетические различия половых хромосом эмбриона, обнаруженные в образцах ДНК аллантоисной жидкости (Luo X et al., 2024).

Определение пола у птиц в первую очередь зависит от состава генов в половых хромосомах (Clinton M et al., 2012; Kuroiwa A et al., 2017; Ellegren H et al., 2009). Ключевую роль в определении пола играет ген *DMRT1*, который сцеплен с Z-хромосомой (Gilgenkrantz S et al., 2004; Nanda I et al., 2008).

Изучение генов, влияющих на половую дифференциацию, может значительно повысить эффективность производства и привести к более сбалансированному соотношению самцов и самок в птицеводстве. Это не только повышает эффективность производства (Петруша Ю.К. и др., 2025) но и улучшает условия содержания самцов, решая важнейшую этическую проблему в отрасли. Такие научные изыскания могут принести пользу не только в птицеводстве, но и в других областях животноводства, предлагая аналогичные решения этических проблем и прокладывая путь к более гуманным и устойчивым методам работы во всех отраслях сельского хозяйства.

Цель исследования.

Характеристика генов половых хромосом и аутосом, связанных с дифференцировкой пола на ранних стадиях развития эмбриона кур.

Материалы и методы исследования.

Объект исследования. Проведен систематический обзор литературы отечественных и зарубежных исследований для оценки влияния конкретных генов на половую дифференциацию ку-

риных эмбрионов. Поиск осуществлялся в научных базах данных: Научная электронная библиотека (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и Web of Science (<https://www.webofscience.com/wos/>) по ключевым словам: курица, эмбрион, гены пола и половая дифференциация у кур. Границы поиска опубликованных статей начинались с 1990 года по настоящее время.

Результаты исследования и их обсуждение.

Гены половых хромосом. Гены, которые находятся в половых хромосомах, как правило, определяют мужской или женский пол. Считается, что аутосомные гены действуют как регуляторы, влияя на активность генов, определяющих пол. Гены классифицированы в зависимости от их расположения в хромосомах и описаны их функции в процессе дифференциации пола.

Диплоидный набор хромосом в соматических клетках кур состоит из 39 пар ($2n=78$), включает 38 пар аутосом и 1 пару половых хромосом. (Smith CA et al., 2009; Reed KJ et al., 2002; Panagiota M et al., 2006). Половые хромосомы обозначены буквами Z и W (рис. 1), причем гетерогаметным полом является курица ($\text{♀ } ZW$), гомогаметным – петух ($\text{♂ } ZZ$) (International Chicken Genome Sequencing Consortium, 2004; Luo X et al., 2024). Кариотип птиц, в том числе и кур, содержит хромосомы, которые различаются по размерам, поэтому их называют макро- и микрохромосомами (Huang Z et al., 2023).

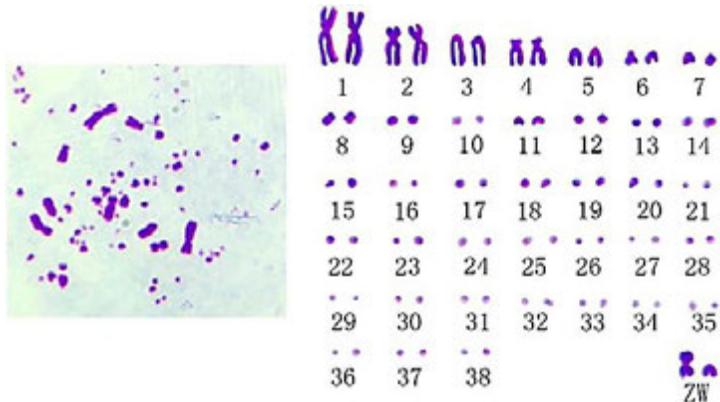


Рисунок 1. Кариотип в соматических клетках кур (*Gallus gallus domesticus*)
(Smith CA et al., 2009)

Figure 1. Karyotype in somatic cells of chickens (*Gallus gallus domesticus*) (Smith CA et al., 2009)

DMRT1 (Doublesex and mab-3 related transcription factor 1/ транскрипционный фактор 1, связанный с двойным полом и mab-3). По данным флюоресцентной гибридизации *in situ*, ген *DMRT1* у кур, (Shan Z et al., 2000) высоко экспрессируется в мужских зачатках половых желез на 4 сутки жизни эмбриона (Шашанов И.Р. и др., 2008) по сравнению с женскими половыми зачатками на ранних стадиях эмбриогенеза. Также анализ данных методом ОТ-ПЦР показал, что у взрослых птиц *DMRT1* (Yamamoto I et al., 2003; Zhao Y et al., 2007) экспрессируется исключительно в семенниках. Авторы исследования полагают, что для формирования семенников у самцов с кариотипом *ZZ* необходимы две копии этого гена, в то время как экспрессия одной копии *DMRT1* в *Z*-хромосоме у самок приводит к женской половой дифференциации (Smith CA et al., 2003; Hirst C et al., 2018). Также было обнаружено, что его экспрессия подавляет гены женских гонад, такие как *CYP19A1* (ароматаза, фермент, превращающий андрогенов в эстрогены) и *FOXL2* (транскрипционный фактор, принадлежащий к суперсемейству forkhead box (Fox)) (Fang L-x et al., 2013). Низкий уровень экспрессии *DMRT1* был обнаружен у эмбрионов с инверсией пола (из мужского в женский) (Ioannidis J et al., 2021).

Методом CRISPR-Cas9 выявлена роль *DMRT1* в определении пола и развитии гонад у кур, для этого использовали стерильных реципиентов с целью получения потомства мужского пола с

целевыми мутациями в гене *DMRT1*. Генетически модифицированные половые клетки ZD+ZD- были переданы стерильному реципиенту, что привело к 100 %-ной передаче наследственного материала по зародышевой линии. Потомство F1 имело четыре хромосомных генотипа в соотношении 1 ZD+ZD+:1 ZD+W:1 ZD+ZD-:1 ZD-W. Одноковая передача всех четырех возможных генотипов свидетельствует о том, что все сперматозоиды ZD+ и ZD-, образовавшиеся в гонаде суррогатного хозяина (ткань которого имеет генотип ZD+ ZD+), были жизнеспособными (Ioannidis J et al., 2021; Lee HJ et al., 2021; Смирнов А.Ф. и др., 2022).

Последующие исследования еще раз доказывали важную роль *DMRT1* (рис. 2) в формировании мужских гонад-семенников (Lambeth LS et al., 2014; Hirst CE et al., 2017; Estermann MA et al., 2021).

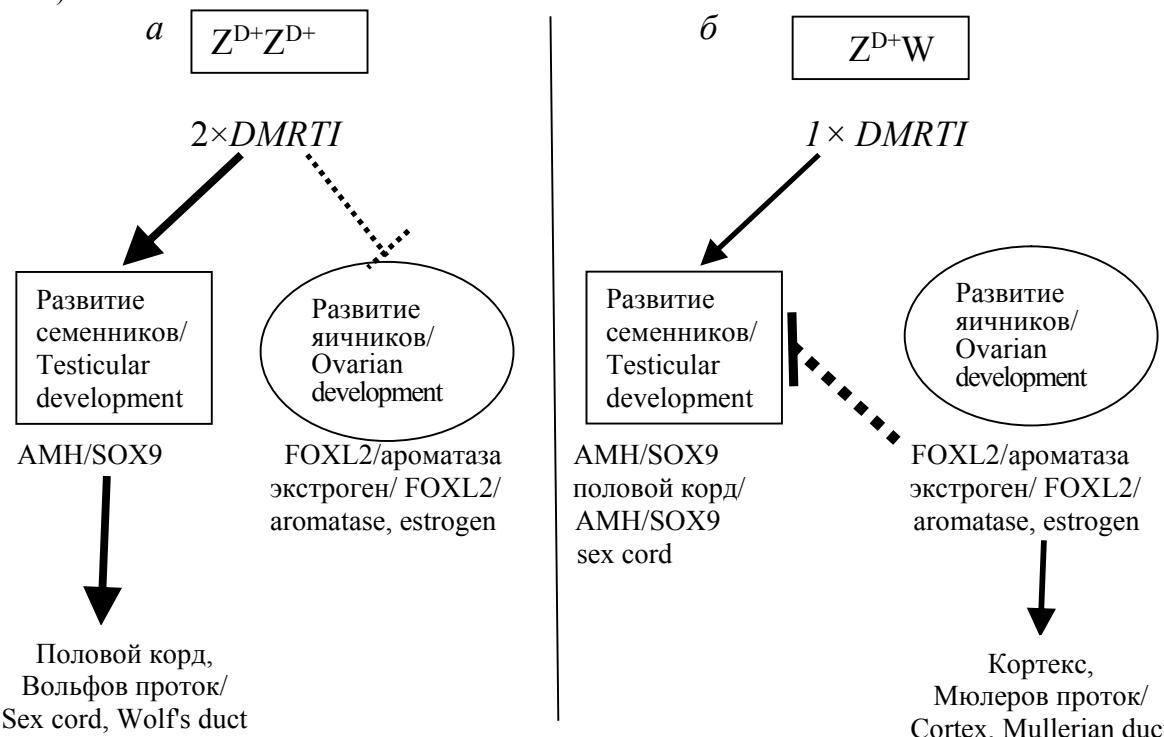


Рисунок 2. Схема генетической детерминации пола у курицы (а и б). Генная сеть, регулирующая развитие гонад самцов и самок. Z, W – половые хромосомы, ZD+ – присутствие гена *DMRT1* в хромосоме Z, 2× *DMRT1*/1× *DMRT1* – две/одна копии гена *DMRT1* (Смирнов А.Ф. и др., 2022)

Figure 2. Scheme of genetic determination of sex in chicken (a and b). Gene network regulating the development of male and female gonads. Z, W – sex chromosomes, ZD+ – presence of the *DMRT1* gene in chromosome Z, 2× *DMRT1*/1× *DMRT1* – two/one copies of the *DMRT1* gene (Smirnov AF et al., 2022)

HINTW (W-linked histidine triad nucleotide-binding protein / W-ассоциированный гистидиновый триадный нуклеотид-связывающий белок). *HINTW* – это мультикопийный ген, присутствует в 40 копиях на хромосоме W у кур. Детальный анализ эволюции копий *HINTW* показал, что все изученные копии внутри вида *Gallus gallus* более похожи друг на друга, чем на любую копию *HINTW* у близкородственных видов. Это может указывать на то, что ген часто и независимо амплифицируется в разных линиях или подвергается гомогенизации с помощью таких молекулярных механизмов, как конверсия генов или неравный кроссинговер (O'Neill M et al., 2000; Ceplitis H et al., 2004).

HINTW кодирует аномальный нуклеотидсвязывающий белок, в котором отсутствует ключевой каталитический домен. Z-сцепленная копия гена *HINTZ* кодирует полноценный нуклеотидсвязывающий белок, который участвует в гидролизе нуклеозидмонофосфатов. Предполагается, что союз двух генов *HINTW*- *HINTZ* может действовать по принципу доминантного негативного действия. Также *HINTW* выступает в роли регулятора детерминации пола у птиц, усиливающего активность генов *FOXL2* и *CYP19A1* у самок и ингибирующего экспрессию генов *SOX9* и *DMRT1* у самцов (Xu L et al., 2020). Кодируемый белок регулирует образование гонадного кортекса – основы для формирования половых органов. *HINTW* не только контролирует развитие гонад, но и отвечает за асимметрию яичников – дегенерацию правой гонады.

Также сверхэкспрессия *HINTW* у самцов подавляла выработку андрогенов и повышала уровень эстрогенов, что еще раз подтверждает ключевую роль гена в определении пола эмбрионов по женскому типу (Sun C et al., 2021; Ayers KL et al., 2013; Nagai H et al., 2014).

***cHEMGN* (Z chromosome-linked chicken homolog of hemogen / гомолог гемогена, связанный с Z-хромосомой у кур).** *cHEMGN* функционирует в молекулярном каскаде между генами *DMRT1* и *SOX9* в качестве фактора транскрипции в пресертолиевых клетках. Нозерн-блоттинг показал, что экспрессия *cHEMGN* на 7,5-й день инкубации яйца была выше в гонадах самцов, чем в гонадах самок. кПЦР-ОТ выявил, что самое высокое значение экспрессии *cHEMGN* было на 8,5-й день, а затем экспрессия гена прекращалась перед вылуплением цыпленка (Yang LV et al., 2001).

Также Nakata T с соавторами (2013) выявил, что трансгенные эмбрионы-самки с избыточной экспрессией *cHEMGN*, полученные путем заражения куриных эмбрионов ретровирусным вектором RCAS.A., имели мужскую морфологию гонад, характеризующуюся плотной мозговой тканью с семенными канатиками. У эмбрионов ZW белок *cHEMGN* наблюдался по всей гонаде, в то время как белок *SOX9* обнаруживался только в медуллярной области гонады. Окрашивание гематоксилин-эозином показало распределение половых клеток внутри контрольных мужских гонад, в то время как в контрольных женских гонадах половые клетки распределялись по коре.

Гены аутосом.

***SOX9* (SRY-box transcription factor 9 / транскрипционный фактор SRY-box).** *SOX9* относится к семейству генов HMG-box (Sox) Sry-типа и кодирует фактор транскрипции. Мажорный ген, функционирует как важнейший фактор дифференцировки клеток Сертоли (Смирнов А.Ф. и др., 2022; Moraes da Silva S et al., 1996), основная функция которых участие в сперматогенезе. Как и у млекопитающих, *SOX9* и *AMH* активируются в семенниках эмбриона кур, но в отличие от млекопитающих, *AMH* также экспрессируется в женских гонадах, но на более низком уровне, и его экспрессия начинается раньше, чем экспрессия *SOX9* (Carré GA et al., 2011; Oreal E et al., 1998). По данным Takada S с соавторами (2006) экспрессия *SOX9* впервые была обнаружена на 5-й и 7-й дни в гонадах эмбрионов самцов перепелки и утки соответственно и не наблюдалась в гонадах самок. Эти паттерны экспрессии схожи с паттернами экспрессии *SOX9* у кур. Другими авторами были получены профили экспрессии генов до, во время и после половой дифференциации гонад на женские и мужские. Транскрипты генов *HINTZ*, *DMRT1*, *DAX1*, *SCII* и *SOX9* наблюдались у обоих полов, но их экспрессия была выше в мужских половых железах (Caetano LC et al., 2014). Транскриптом образцов гонад эмбриона кур породы белый леггорн выявил триаду генов *DMRT1*, *SOX9* и *AMH*, отвечающих за развитие семенников (Jiang Y et al., 2022). Ли с соавторами подтвердил, что маркерные гены (*BMP2*, *SMAD2*, *SOX9* и *CYP19A1*), участвующие в дифференциации гонад, регулируются ферментом m6A *YTHDC2*, а это значит, что метилирование m6A может быть важным фактором, влияющим на половую дифференциацию у кур (Li J et al., 2022).

***TLE4Z1* (transducing-like enhancer of split4 / трандукционно-подобный энхансер split4).** Ген *TLE4Z1*, открытый Chen C с соавторами (2022), может регулировать экспрессию *DMRT1*, *SOX9* и других генов-маркеров мужского пола. Результаты гистологии показали, что обе гонады ZZ-эмбрионов с подавленным *TLE4Z1* развивались асимметрично, кора гонад становилась толще, что характерно для ZW-гонад. Также, экспрессия *CYP19A1*, который доминирует в дифференцировке гонад по женскому типу, была значительно повышена, в то время как экспрессия мужских маркер-

ных генов *DMRT1*, *SOX9*, *WT1* и *AR* была значительно снижена. Биохимический анализ выявил низкую концентрацию тестостерона, что положительно коррелировало с экспрессией *TLE4Z1* ($P<0,01$). И наоборот, эмбрион ZW демонстрировал дефеминизированное развитие, когда *TLE4Z1* был сверхэкспрессирован. Таким образом, *TLE4Z1* является новым геном, участвующим в мужской половой дифференциации через процесс регуляции генов и синтез тестостерона, что создаёт основу для понимания молекулярного механизма половой дифференциации у кур.

AMH (Anti-Müllerian hormone / Анти-Мюллеров гормон). Ген *AMH* кодирует Анти-Мюллеров гормон (АМГ) (Lambeth LS et al., 2014; Roly ZY et al., 2018), который относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста TGF- β . Исследования показали, что *AMH* участвует в дифференциации пола и развитии половых желез (Rahaie A et al., 2018; Bai DP et al., 2020). АМГ активируется в семенниках во время развития гонад, что приводит к дегенерации мюллера протока у эмбрионов мужского пола (Lambeth LS et al., 2015; Ayers KL et al., 2015; Pirek RP et al., 2018).

Экспрессия мРНК *AMH* предшествует экспрессии *SOX9*, что позволяет предположить, что АМГ может играть более важную роль в развитии семенников у птиц. Чтобы определить роль АМГ в развитии гонад у кур, исследователи искусственно провели сверхэкспрессию *AMH* с помощью вирусного вектора RCAS.BP. Эксперимент привел к тому, что гонады у особей обоих полов были недоразвиты как в эмбриональном периоде, так и во взрослом состоянии. Молекулярный анализ показал, что в гонадах обоих полов развивались семенные канальцы, но в них отсутствовали клетки Сертоли. В период половой зрелости у самок и самцов внешне наблюдался женский фенотип, но сохранялся половой диморфизм по массе тела. Эти данные свидетельствуют о том, что АМГ не является ранним активатором развития семенников, но может влиять на выработку половых стероидных гормонов (Lambeth LS et al., 2016). На 9, 12 и 15 эмбриональные дни уровня мРНК АМГ и АМГ-рецептора 2 в гонадах японского перепела у самцов были выше, чем у самок. Таким образом, у птиц АМГ действует через свой рецептор и не участвует в половой дифференциации гонад, однако он играет важную роль в росте гонад у обоих полов (Tsukahara S et al., 2021).

SERPINB3 / SERPINB11 (serpin family B member 3 and member 11 / серпин B3 и B11). Ингибиторы сериновых протеаз (SERPIN) составляют самое многочисленное суперсемейство ингибиторов протеаз и экспрессируются у различных видов животных. Белок *SERPINB3* у кур имеет умеренную гомологию с белками *SERPINB3* млекопитающих (36-47 %). Третичная структура белков состоит из трёх консервативных бета-листов и восьми или девяти альфа-спиралей, а также открытой области, называемой петлёй реактивного центра. Benarafa C and Remold-O'Donnell E (2005) сообщили о наличии в геноме курицы 10 генов *SERPINB*, которые расположены примерно в 150 килобазах от одного локуса и содержат структуру гена ov-serpins с семью или восемью экзонами. Следует отметить, что мРНК *SERPINB3* наиболее активно экспрессируется в яйцеводе кур, а именно в эпителиальных клетках (покровных и железистых).

В ходе исследования был клонирован ген *SERPINB11* и проанализирован профиль его экспрессии в различных тканях кур. *SERPINB11* курицы состоит из 1346 нуклеотидов, кодирует белок, включающий 388 аминокислот. После под кожного введения цыплятам препарата диэтильстильбестрола, как известно, он влияет на рост и развитие яйцевода курицы, экспрессия *SERPINB11* увеличилась в 500 раз. Эти результаты свидетельствуют о том, что данный ген, характерный для самок, является тканеспецифичным и играет ключевую роль в росте и развитии яйцевода у кур (Lim W et al., 2011).

DDX4 (DEAD-box helicase 4 / DEAD-бокс-хеликаза 4). Белки DEAD-бокса, характеризующиеся консервативным мотивом Asp-Glu-Ala-Asp (DEAD), являются предполагаемыми РНК-хеликазами. Они участвуют в ряде клеточных процессов, связанных с изменением вторичной структуры РНК, таких как сплайсинг, инициация трансляции, сборка рибосом и сплайсингом. Некоторые белки этого семейства участвуют в эмбриогенезе, сперматогенезе, а также в клеточном росте и делении. Экспрессия генов *GHR*, *AMH*, *SMAD1* и *DDX4* повышалась только во время закладки яичников (Carré GA et al., 2011).

Функция *DDX4* в эмбрионах кур изучалась путём подавления его экспрессии с помощью ретровирусных векторов, кодирующих микроРНК, нацеленные на *DDX4*. Такой подход позволил эффективно снизить уровень *DDX4* *in vivo* и *in vitro*. В эмбрионах обоих полов с нокаутом *DDX4* было уменьшено количество первичных половых клеток. На экспрессию генов *DMRT1* и *SOX9* которые участвуют в дифференцировке мужских гонад, нокаут *DDX4* не повлиял. Напротив, экспрессия *CYP19A1* и *FOXL2*, была значительно снижена в женских гонадах эмбрионов при блокировке *DDX4*. Эти результаты доказывают, что *DDX4* играет ключевую роль в дифференцировке и развитии женских гонад в эмбрионах кур (Aduma N et al., 2019).

CYP19A1 (cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1/ первый представитель подсемейства А семейства 19 цитохромов P450). Этот ген кодирует фермент из семейства цитохромов P450 (ароматазы). Белки цитохрома P450 – это монооксигеназы, которые катализируют множество реакций, связанных с метаболизмом лекарств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Этот белок локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и катализирует последние этапы биосинтеза эстрогена. Мутации в этом гене могут приводить как к повышению, так и к снижению активности ароматазы. Связанные с этим фенотипы позволяют предположить, что эстроген выполняет функции как полового стероидного гормона, так и гормона роста или дифференцировки (Lambeth LS et al., 2016; Ellis HL et al., 2012; Smith CA et al., 1997). При введении *in ovo* вирусного вектора в эмбрион кур на 17 час инкубации происходит заражение всего эмбриона трансгеном, в следствие чего происходит сверхэкспрессия ароматазы. Избыточная экспрессия *CYP19A1* у эмбрионов мужского пола подавляет экспрессию трёх ключевых генов семенников — *DMRT1*, *SOX9* и *AMH*, что приводит к рассасыванию семенного канатика. Также трансген повышает уровень экспрессии генов *FOXL2* и *RSPO1* в эмбрионах мужского пола, что способствует развитию эмбриона по женскому типу (Jin K et al., 2020). Yang X с соавторами (2008) проанализировал влияние дозы фадрозола (0,1, 0,3 и 0,5 мг) на ингибирование ароматазы в процессе половой дифференциации эмбриона. Не было выявлено достоверной разницы в выводимости цыплят среди групп, получавших низкие дозы (0,1, 0,3 и 0,5 мг) фадrozола, и контрольных групп ($p>0,05$), но в группах с высокими дозами (1,0 мг и 1,3 мг) выводимость была значительно снижена ($p<0,05$). Полная смена фенотипа наблюдалась как в группе с высокой, так и в группе с низкой дозой ингибитора: более 90 % генетических самок превратились в самцов. Данные результаты также подтвердились другими исследовательскими группами (Fazli N et al., 2015; Scheider J et al., 2018; Abdulateef SM et al., 2021).

FOXL2 (forkhead box L2/ белок L2 семейства forkhead box). Белок *FOXL2* – это транскрипционный фактор, принадлежащий к надсемейству *forkhead box* (FOX), с ДНК-связывающим доменом. Многочисленные исследования показали, что *FOXL2* (forkhead box L2) экспрессируется только в эмбрионах женского пола (Hudson QJ et al., 2005; Luo W et al., 2020) и играет центральную роль в формировании яичников (Govoroun MS et al., 2004; Wang J et al., 2017; Zhang SP et al., 2019; Du HT et al., 2022).

Ген *FOXL2* у кур расположен на 9-й хромосоме, а последовательность его ДНК-связывающего домена имеет высокую степень сходства с млекопитающими. *FOXL2* активно экспрессируется в клетках гранулезы в зрелых яичниках кур. Недавнее исследование выявило новый однонуклеотидный полиморфизм в *FOXL2*, влияющий на яйценоскость и вес яиц у китайских кур. Выявлено, что белок *FOXL2* может усиливать влияние представителей суперсемейства трансформирующего фактора роста (TGF-β) на экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR). Эти исследования продемонстрировали и доказали участие *FOXL2* в росте и функционировании клеток гранулезы у кур. К тому же данный белок работает совместно с ферментом ароматазой, но не с альфа-рецептором эстрогена. Обнаружено, что избыточная экспрессия *FOXL2* у генетических самцов подавляет маркеры семенников, но недостаточна для индукции экспрессии ароматазы. И наоборот, снижение экспрессии *FOXL2* у самок приводило к повышению экспрессии маркера самцов *SOX9*, но не подавляло экспрессию ароматазы. Эти результаты указывают на то, что *FOXL2* играет динамическую роль в развитии яичников у эмбрионов кур, и что одной из его

основных функций является подавление мужского пути развития (Major AT et al., 2019). С помощью иммунофлуоресцентного анализа и вестерн-блоттинга впервые подтверждено, что *CYP19A1* и *FOXL2* совместно экспрессируются в прегранулезовых клетках гонад эмбрионов самок кур, при этом *FOXL2* не влияет на экспрессию ароматазы на эмбриональных стадиях (Guo Y et al., 2022).

Заключение.

Возможность прогнозировать и контролировать пол куриных эмбрионов до вылупления может значительно повысить рентабельность отрасли, сократив потребность в выбраковке и улучшив условия содержания птицы. Инкубационный период для вылупления цыплят обычно составляет около 21 дня, а дифференциация половых желез начинается примерно на 2-й день эмбрионального развития (E2, стадия Гамбургера-Гамильтона, НН6). Следовательно, изучение генов, влияющих на половую дифференацию куриных эмбрионов, имеет огромное значение. Современные молекулярно-генетические подходы важны для природоохранной деятельности и животноводства, поскольку аналогичные стратегии можно применять к разным сельскохозяйственным видам. В этой статье приведен обзор ключевых генов, которые изучались в связи с половой дифференциацией эмбрионов кур, что служит не только надежным источником информации для исследователей, но и указывает на потенциальные генетические мишени для дальнейшего анализа и применения генно-инженерных инноваций в птицеводстве.

Список источников

1. Петруша Ю.К., Силин Д.А., Лебедев С.В. Факторы и модуляторы иммунной системы птиц (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2025. Т. 108. № 1. С. 33-49. [Petrusha YuK, Silin DA, Lebedev SV. Factors and modulators of the avian immune system (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2025;108(1):33-49. (*In Russ.*)]. doi: 10.33284/2658-3135-108-1-33]
2. Полногеномные ассоциативные исследования показателей цвета мяса у кур F2 Сресурсной популяции / А.Н. Ветох, Н.А. Волкова, П.В. Ларionova, А.Ю. Джагаев, А.С. Абдельманова, Н.А. Зиновьева // Животноводство и кормопроизводство. 2024. Т. 107. № 4. С. 94-105. [Vetokh AN, Volkova NA, Larionova PV, Dzhagaev AYu, Abdelmanova AS, Zinovieva NA. Genome-wide association studies of meat color indicators in F2 resource population chickens. Animal Husbandry and Fodder Production. 2024;107(4):94-105. (*In Russ.*)]. doi: 10.33284/2658-3135-107-4-94]
3. Романенкова О.С. Использование генов домашнего хозяйства в качестве эталонов при оценке уровня экспрессии у кур (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2024. Т. 107. № 3. С. 57-69. [Romanenkova OS. Using housekeeping genes as references in assessing expression levels in chickens (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2024;107(3):57-69. (*In Russ.*)]. doi: 10.33284/2658-3135-107-3-57]
4. Смирнов А.Ф., Леоке Д.Ю., Трухина А.В. Естественная и экспериментальная инверсия пола у птиц и других групп позвоночных животных, кроме млекопитающих // Генетика. 2022. Т. 58. № 6. С. 613-627. [Smirnov AF, Trukhina AV, Leoke DY. Natural and experimental sex reversal in birds and other groups of vertebrates, with the exception of mammals. Russian Journal of Genetics. 2022;58(6):613-625. (*In Russ.*)]. doi: 10.31857/S001667582206011X doi: 10.1134/S1022795422060114]
5. Эмбриогенез. Периодизация развития кур / И.Р. Шашанов, Л.П. Тельцов, А.Д. Николаев и др. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2008. № 4(20). С. 64-71. [Shashanov IR., Teltsov LP, Nikolayev AD, et al. Embryogenesis. Division of the process of fowl development into periods. Izvestia Orenburg State Agrarian University. 2008;4(20):64-71. (*In Russ.*)].
6. Abdulateef SM, Majid AA, Al-Bayer MA, et al. Effect of aromatase inhibitors on sex differentiation and embryonic development in chicks. Veterinary Medicine and Science. 2021;7(6):2362-2373. doi: 10.1002/vms3.623

7. Aduma N, Izumi H, Mizushima S, et al. Knockdown of DEAD-box helicase 4 (DDX4) decreases the number of germ cells in male and female chicken embryonic gonads. *Reproduction Fertility and Development*. 2019;31(5):847-854. doi: 10.1071/rd18266
8. Ayers KL, Cutting AD, Roeszler KN, et al. DMRT1 is required for Mullerian duct formation in the chicken embryo. *Developmental Biology*. 2015;400(2):224-236. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.02.001
9. Ayers KL, Davidson NM, Demiyah D, et al. RNA sequencing reveals sexually dimorphic gene expression before gonadal differentiation in chicken and allows comprehensive annotation of the W-chromosome. *Genome Biology*. 2013;14:R26. doi: 10.1186/gb-2013-14-3-r26
10. Bai DP, Chen Y, Hu YQ, He WF, Shi YZ, Fan QM, Luo RT, Li A. Transcriptome analysis of genes related to gonad differentiation and development in Muscovy ducks. *BMC Genomics*. 2020;21(1):438. doi: 10.1186/s12864-020-06852-z
11. Benarafa C, Remold-O'Donnell E. The ovalbumin serpins revisited: perspective from the chicken genome of clade B serpin evolution in vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(32):11367-11372. doi: 10.1073/pnas.0502934102
12. Borras E, Wang Y, Shah P, Bellido K, et al. Active sampling of volatile chemicals for non-invasive classification of chicken eggs by sex early in incubation. *PLOS ONE*. 2023;18(5):e0285726. doi:10.1371/journal.pone.0285726
13. Caetano LC, Gennaro FG, Coelho K, et al. Differential expression of the MHM region and of sex-determining-related genes during gonadal development in chicken embryos. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):838-849. doi: 10.4238/2014.February.13.2
14. Carré GA, Couty I, Hennequet-Antier C, et al. Gene expression profiling reveals new potential players of gonad differentiation in the chicken embryo. *PLoS One*. 2011;6(9):e23959. doi: 10.1371/journal.pone.0023959
15. Ceplitis H, Ellegren H. Adaptive molecular evolution of HINTW, a female-specific gene in birds. *Molecular Biology and Evolution*. 2004;21(2):249-254. doi: 10.1093/molbev/msg239
16. Chen C, Zhou S, Lian Z, Jiang J, Gao X, Hu C, Zuo Q, Zhang Y, Chen G, Jin K, Li B. Tle4z1 facilitate the male sexual differentiation of chicken embryos. *Front Physiol*. 2022;13:856980. doi: 10.3389/fphys.2022.856980
17. Clinton M, Zhao D, Nandi S, et al. Evidence for avian cell autonomous sex identity (CASI) and implications for the sex-determination process? *Chromosome Research*. 2012;20:177-190. doi: 10.1007/s10577-011-9257-9
18. Du HT, Guo Y, Wu XH, et al. FOXL2 regulates the expression of the Col4a1 collagen gene in chicken granulosa cells. *Molecular Reproduction and Development*. 2022;89(2):95-103. doi: 10.1002/mrd.23554
19. Ellegren H. Sex determination: two copies for one cock. *Curr Biol*. 2009;19(19):R909-R910. doi: 10.1016/j.cub.2009.09.001
20. Ellis HL, Shioda K, Rosenthal NF, et al. Masculine epigenetic sex marks of the CYP19A1/Aromatase promoter in genetically male chicken embryonic gonads are resistant to estrogen-induced phenotypic sex conversion. *Biology of Reproduction*. 2012;87(1):23. doi: 10.1095/biolreprod.112.099747
21. Estermann MA, Major AT, Smith CA. Genetic regulation of avian testis development. *Gene*. 2021;12(9):1459. doi: 10.3390/genes12091459
22. Fang L-x, Xin R, Che Y, et al. Expression of sex-related genes in chicken embryos during male-to-female sex reversal exposure to diethylstilbestrol. *Journal of Integrative Agriculture*. 2013;12(1):127-135. doi: 10.1016/s2095-3119(13)60213-0
23. Fazli N, Hassanabadi A, Mottaghitalab M, et al. Manipulation of broiler chickens sex differentiation by in ovo injection of aromatase inhibitors, and garlic and tomato extracts. *Poultry Science*. 2015;94(11):2778-2783. doi: 10.3382/ps/pev236
24. Gilgenkrantz S. Le sexe des oiseaux. M/S: médecine sciences. 2004;20(11):1004-1008. doi: 10.1051/medsci/200420111004

25. Govoroun MS, Pannetier M, Pailhoux E, et al. Isolation of chicken homolog of the FOXL2 gene and comparison of its expression patterns with those of aromatase during ovarian development. *Developmental Dynamics*. 2004;231(4):859-870. doi: 10.1002/dvdy.20189
26. Guo Y, Cheng L, Li X, et al. Transcriptional regulation of CYP19A1 expression in chickens: ESR1, ESR2 and NR5A2 form a functional network. *General and Comparative Endocrinology*. 2022;315:113939. doi: 10.1016/j.ygcen.2021.113939
27. Hirst C, Major A, Smith C. Sex determination and gonadal sex differentiation in the chicken model. *The International Journal of Developmental Biology*. 2018;62:153-166. doi: 10.1387/ijdb.170319cs
28. Hirst CE, Major AT, Ayers KL, et al. Sex reversal and comparative data undermine the W chromosome and support Z-linked DMRT1 as the regulator of gonadal sex differentiation in birds. *Endocrinology*. 2017;158(9):2970-2987. doi: 10.1210/en.2017-00316
29. Huang Z, Xu Z, Bai H, et al. Evolutionary analysis of a complete chicken genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(8):e2216641120. doi: 10.1073/pnas.2216641120
30. Hudson QJ, Smith CA, Sinclair AH. Aromatase inhibition reduces expression of FOXL2 in the embryonic chicken ovary. *Dev Dyn*. 2005;233(3):1052-1055. doi: 10.1002/dvdy.20388
31. International Chicken Genome Sequencing Consortium. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature*. 2004;432:695-716. doi: 10.1038/nature03154
32. Ioannidis J, Taylor G, Zhao D, et al. Primary sex determination in birds depends on DMRT1 dosage, but gonadal sex does not determine adult secondary sex characteristics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(10):e2020909118. doi: 10.1073/pnas.2020909118
33. Jiang Y, Peng Z, Man Q, et al. H3K27ac chromatin acetylation and gene expression analysis reveal sex- and situs-related differences in developing chicken gonads. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):6. doi: 10.1186/s13293-022-00415-5
34. Jin K, Zuo Q, Song J, et al. CYP19A1 (aromatase) dominates female gonadal differentiation in chicken (*Gallus gallus*) embryos sexual differentiation. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20201576. doi: 10.1042/BSR20201576
35. Kuroiwa A. Sex-determining mechanism in avians. In: Sasanami T, editors. *Adv Exp Med Biol*. Singapore: Springer. 2017;1001:19-31. doi: 10.1007/978-981-10-3975-1_2
36. Lambeth LS, Ayers K, Cutting AD, et al. Anti-müllerian hormone is required for chicken embryonic urogenital system growth but not sexual differentiation. *Biol Reprod*. 2015;93(6):138. doi: 10.1095/biolreprod.115.131664
37. Lambeth LS, Morris K, Ayers KL, et al. Overexpression of anti-müllerian hormone disrupts gonadal sex differentiation, blocks sex hormone synthesis, and supports cell autonomous sex development in the chicken. *Endocrinology*. 2016;157(3):1258-1275. doi: 10.1210/en.2015-1571
38. Lambeth LS, Ohnesorg T, Cummins DM, et al. Development of retroviral vectors for tissue-restricted expression in chicken embryonic gonads. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101811. doi: 10.1371/journal.pone.0101811
39. Lambeth LS, Raymond CS, Roeszler KN, et al. Over-expression of DMRT1 induces the male pathway in embryonic chicken gonads. *Developmental Biology*. 2014;389(2):160-172. doi: 10.1016/j.ydbio.12014.02.012
40. Lee HJ, Seo M, Choi HJ, et al. DMRT1 gene disruption alone induces incomplete gonad feminization in chicken. *Faseb Journal*. 2021;35(9):e21876. doi: 10.1096/fj.202100902R
41. Li J, Zhang X, Wang X, et al. The m6A methylation regulates gonadal sex differentiation in chicken embryo. *J Anim Sci Biotechnol*. 2022;13(1):52. doi: 10.1186/s40104-022-00710-6
42. Lim W, Kim J-H, Ahn SE, et al. Avian SERPINB11 gene: characteristics, tissue-specific expression, and regulation of expression by estrogen. *Biology of Reproduction*. 2011;85(6):1260-1268. doi: 10.1095/biolreprod.111.093526

43. Luo W, Gu LT, Li JQ, et al. Transcriptome sequencing revealed that knocking down FOXL2 affected cell proliferation, the cell cycle, and DNA replication in chicken pre-ovulatory follicle cells. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e234795. doi: 10.1371/journal.pone.0234795
44. Luo X, Guo J, Zhang J, Ma Z, et al. Overview of chicken embryo genes related to sex differentiation. *PeerJ*. 2024;12:e17072. doi: 10.7717/peerj.17072
45. Major AT, Ayers KL, Chue J, et al. FOXL2 antagonises the male developmental pathway in embryonic chicken gonads. *Journal of Endocrinology*. 2019;243(3):211-228. doi: 10.1530/JOE-19-0277
46. Morais da Silva S, Hacker A, Harley V, et al. Sox9 expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds. *Nat Genet*. 1996;14(1):62-68. doi: 10.1038/ng0996-62
47. Nagai H, Sezaki M, Bertocchini F, et al. HINTW, a W-chromosome HINT gene in chick, is expressed ubiquitously and is a robust female cell marker applicable in intraspecific chimera studies. *Genesis*. 2014;52(5):424-430. doi: 10.1002/dvg.22769
48. Nakata T, Ishiguro M, Aduma N, et al. Chicken hemogen homolog is involved in the chicken-specific sex-determining mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(9):3417-3422. doi: 10.1073/pnas.1218714110
49. Nanda I, Schlegelmilch K, Haaf T, et al. Synteny conservation of the Z chromosome in 14 avian species (11 families) supports a role for Z dosage in avian sex determination. *Cytogenetic and Genome Research*. 2008;122(2):150-156. doi: 10.1159/000163092
50. O'Neill M, Binder M, Smith C, et al. ASW: a gene with conserved avian W-linkage and female specific expression in chick embryonic gonad. *Dev Genes Evol*. 2000;210(5):243-249. doi: 10.1007/s004270050310
51. Oreal E, Pieau C, Mattei MG, et al. Early expression of AMH in chicken embryonic gonads precedes testicular SOX9 expression. *Dev Dyn*. 1998;212(4):522-532. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(199808)212:4<522::AID-AJA5>3.0.CO;2-J
52. Panagiota M, Giagkos L, Roxani A. Molecular patterns of sex determination in the animal kingdom: a comparative study of the biology of reproduction. *Reproduct Biol Endocrinol*. 2006;4(59):1-23. doi: 10.1186/1477-7827-4-59
53. Piprek RP, Damulewicz M, Kloc M, et al. Transcriptome analysis identifies genes involved in sex determination and development of *Xenopus laevis* gonads. *Differentiation*. 2018;100:46-56. doi: 10.1016/j.diff.2018.02.004
54. Rahaie A, Toghyani M, Eghbalsaeid S. Cotreatment of IGF1 and Fadrozole Upregulates the Expression of RSPO1, SOX9, and AMH in Chicken Embryos. *Cells Tissues Organs*. 2018;206(4-5):218-228. doi: 10.1159/000499079
55. Reed KJ, Sinclair AH. FET-1: a novel W-linked, female specific gene up-regulated in the embryonic chicken ovary. *Gene Expr Patterns*. 2002;2(1-2):83-6. doi: 10.1016/s0925-4773(02)00288-5. Retraction in: *Mech Dev*. 2002;119(S1):S5-10. doi: 10.1016/s0925-4773(03)00085-6
56. Roly ZY, Backhouse B, Cutting A, et al. The cell biology and molecular genetics of Mullerian duct development. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Developmental Biology*. 2018;7(3):e310. doi: 10.1002/wdev.310
57. Scheider J, Afonso-Grunz F, Jessl L, et al. Morphological and transcriptomic effects of endocrine modulators on the gonadal differentiation of chicken embryos: the case of tributyltin (TBT). *Toxicology Letters*. 2018;284:143-151. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.019
58. Shan Z, Nanda I, Wang Y, et al. Sex-specific expression of an evolutionarily conserved male regulatory gene, DMRT1, in birds. *Cytogenet Cell Genet*. 2000;89(3-4):252-257. doi: 10.1159/000015626
59. Smith CA, Andrews JE, Sinclair AH. Gonadal sex differentiation in chicken embryos: expression of estrogen receptor and aromatase genes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1997;60(5-6):295-302. doi: 10.1016/s0960-0760(96)00196-3

60. Smith CA, Katz M, Sinclair AH. DMRT1 is upregulated in the gonads during female-to-male sex reversal in ZW chicken embryos. *Biology of Reproduction*. 2003;68(2):560-570. doi: 10.1095/biolreprod.102.007294
61. Smith CA, Roeszler KN, Ohnesorg T, et al. The avian Z-linked gene DMRT1 is required for male sex determination in the chicken. *Nature*. 2009;461(10):267-271. doi: 10.1038/nature08298
62. Sun C, Jin K, Zhou J, et al. Role and function of the Hintw in early sex differentiation in chicken (*Gallus gallus*) embryo. *Animal Biotechnology*. 2021;34(1):56-66. doi: 10.1080/10495398.2021.1935981
63. Takada S, Ota J, Kansaku N, et al. Nucleotide sequence and embryonic expression of quail and duck Sox9 genes. *Gen Comp Endocrinol*. 2006;145(2):208-213. doi: 10.1016/j.ygcn.2005.08.009
64. Tsukahara S, Morishita M, Sasaki S, et al. Sexually dimorphic expression of sexual differentiation genes in the internal genital organs of Japanese quail embryos. *Gen Comp Endocrinol*. 2021;314:113917. doi: 10.1016/j.ygcn.2021.113917
65. Wang J, Zhao CC, Li JQ, et al. Transcriptome analysis of the potential roles of FOXL2 in chicken pre-hierarchical and pre-ovulatory granulosa cells. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics & Proteomics*. 2017;21:56-66. doi: 10.1016/j.cbd.2016.12.003
66. Xu L, Zhou Q. The female-specific w chromosomes of birds have conserved gene contents but are not feminized. *Genes (Basel)*. 2020;11(10):1126. doi: 10.3390/genes11101126
67. Yamamoto I, Tsukada A, Saito N, et al. Profiles of mRNA expression of genes related to sex differentiation of the gonads in the chicken embryo. *Poultry Science*. 2003;82(9):1462-1467. doi: 10.1093/ps/82.9.1462
68. Yang LV, Nicholson RH, Kaplan J, et al. Hemogen is a novel nuclear factor specifically expressed in mouse hematopoietic development and its human homologue EDAG maps to chromosome 9q22, a region containing breakpoints of hematological neoplasms. *Mech Dev*. 2001;104(1-2):105-111. doi: 10.1016/s0925-4773(01)00376-8
69. Yang X, Zheng J, Na R, et al. Degree of sex differentiation of genetic female chicken treated with different doses of an aromatase inhibitor. *Sex Dev*. 2008;2(6):309-315. doi: 10.1159/000195680
70. Zhang SP, Xia XJ, Wang LR, et al. Associations between forkhead box L2 expression and ovary development in laying hens. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 2019;25(3):305-309. doi: 10.9775/kvfd.2018.20864
71. Zhao Y, Lu H, Yu H, et al. Multiple alternative splicing in gonads of chicken DMRT1. *Development Genes and Evolution*. 2007;217:119-126. doi: 10.1007/s00427-006-0117-0

References

1. Petrusha YuK, Silin DA, Lebedev SV. Factors and modulators of the avian immune system (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2025;108(1):33-49. doi: 10.33284/2658-3135-108-1-33
2. Vetokh AN, Volkova NA, Larionova PV, Dzhagaev AYu, Abdelmanova AS, Zinovieva NA. Genome-wide association studies of meat color indicators in F2 resource population chickens. *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2024;107(4):94-105. doi: 10.33284/2658-3135-107-4-94
3. Romanenkova OS. Using housekeeping genes as references in assessing expression levels in chickens (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2024;107(3):57-69. doi: 10.33284/2658-3135-107-3-57
4. Smirnov AF, Trukhina AV, Leoke DY. Natural and experimental sex reversal in birds and other groups of vertebrates, with the exception of mammals. *Russian Journal of Genetics*. 2022;58(6):613-625. doi: 10.31857/S001667582206011X doi: 10.1134/S1022795422060114
5. Shashanov IR., Teltssov LP, Nikolayev AD, et al. Embryogenesis. Division of the process of fowl development into periods. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2008;4(20):64-71.

6. Abdulateef SM, Majid AA, Al-Bayer MA, et al. Effect of aromatase inhibitors on sex differentiation and embryonic development in chicks. *Veterinary Medicine and Science*. 2021;7(6):2362-2373. doi: 10.1002/vms3.623
7. Aduma N, Izumi H, Mizushima S, et al. Knockdown of DEAD-box helicase 4 (DDX4) decreases the number of germ cells in male and female chicken embryonic gonads. *Reproduction Fertility and Development*. 2019;31(5):847-854. doi: 10.1071/rd18266
8. Ayers KL, Cutting AD, Roeszler KN, et al. DMRT1 is required for Mullerian duct formation in the chicken embryo. *Developmental Biology*. 2015;400(2):224-236. doi: 10.1016/j.ydbio.2015.02.001
9. Ayers KL, Davidson NM, Demiyah D, et al. RNA sequencing reveals sexually dimorphic gene expression before gonadal differentiation in chicken and allows comprehensive annotation of the W-chromosome. *Genome Biology*. 2013;14:R26. doi: 10.1186/gb-2013-14-3-r26
10. Bai DP, Chen Y, Hu YQ, He WF, Shi YZ, Fan QM, Luo RT, Li A. Transcriptome analysis of genes related to gonad differentiation and development in Muscovy ducks. *BMC Genomics*. 2020;21(1):438. doi: 10.1186/s12864-020-06852-z
11. Benarafa C, Remold-O'Donnell E. The ovalbumin serpins revisited: perspective from the chicken genome of clade B serpin evolution in vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(32):11367-11372. doi: 10.1073/pnas.0502934102
12. Borras E, Wang Y, Shah P, Bellido K, et al. Active sampling of volatile chemicals for non-invasive classification of chicken eggs by sex early in incubation. *PLOS ONE*. 2023;18(5):e0285726. doi:10.1371/journal.pone.0285726
13. Caetano LC, Gennaro FG, Coelho K, et al. Differential expression of the MHM region and of sex-determining-related genes during gonadal development in chicken embryos. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):838-849. doi: 10.4238/2014.February.13.2
14. Carré GA, Couty I, Hennequet-Antier C, et al. Gene expression profiling reveals new potential players of gonad differentiation in the chicken embryo. *PLoS One*. 2011;6(9):e23959. doi: 10.1371/journal.pone.0023959
15. Ceplitis H, Ellegren H. Adaptive molecular evolution of HINTW, a female-specific gene in birds. *Molecular Biology and Evolution*. 2004;21(2):249-254. doi: 10.1093/molbev/msg239
16. Chen C, Zhou S, Lian Z, Jiang J, Gao X, Hu C, Zuo Q, Zhang Y, Chen G, Jin K, Li B. Tle4z1 facilitate the male sexual differentiation of chicken embryos. *Front Physiol*. 2022;13:856980. doi: 10.3389/fphys.2022.856980
17. Clinton M, Zhao D, Nandi S, et al. Evidence for avian cell autonomous sex identity (CASI) and implications for the sex-determination process? *Chromosome Research*. 2012;20:177-190. doi: 10.1007/s10577-011-9257-9
18. Du HT, Guo Y, Wu XH, et al. FOXL2 regulates the expression of the Col4a1 collagen gene in chicken granulosa cells. *Molecular Reproduction and Development*. 2022;89(2):95-103. doi: 10.1002/mrd.23554
19. Ellegren H. Sex determination: two copies for one cock. *Curr Biol*. 2009;19(19):R909-R910. doi: 10.1016/j.cub.2009.09.001
20. Ellis HL, Shioda K, Rosenthal NF, et al. Masculine epigenetic sex marks of the CYP19A1/Aromatase promoter in genetically male chicken embryonic gonads are resistant to estrogen-induced phenotypic sex conversion. *Biology of Reproduction*. 2012;87(1):23. doi: 10.1095/biolreprod.112.099747
21. Estermann MA, Major AT, Smith CA. Genetic regulation of avian testis development. *Gene*. 2021;12(9):1459. doi: 10.3390/genes12091459
22. Fang L-x, Xin R, Che Y, et al. Expression of sex-related genes in chicken embryos during male-to-female sex reversal exposure to diethylstilbestrol. *Journal of Integrative Agriculture*. 2013;12(1):127-135. doi: 10.1016/s2095-3119(13)60213-0

23. Fazli N, Hassanabadi A, Mottaghitalab M, et al. Manipulation of broiler chickens sex differentiation by in ovo injection of aromatase inhibitors, and garlic and tomato extracts. *Poultry Science*. 2015;94(11):2778-2783. doi: 10.3382/ps/pev236
24. Gilgenkrantz S. Le sexe des oiseaux. M/S: médecine sciences. 2004;20(11):1004-1008. doi: 10.1051/medsci/200420111004
25. Govoroun MS, Pannetier M, Pailhoux E, et al. Isolation of chicken homolog of the FOXL2 gene and comparison of its expression patterns with those of aromatase during ovarian development. *Developmental Dynamics*. 2004;231(4):859-870. doi: 10.1002/dvdy.20189
26. Guo Y, Cheng L, Li X, et al. Transcriptional regulation of CYP19A1 expression in chickens: ESR1, ESR2 and NR5A2 form a functional network. *General and Comparative Endocrinology*. 2022;315:113939. doi: 10.1016/j.ygcen.2021.113939
27. Hirst C, Major A, Smith C. Sex determination and gonadal sex differentiation in the chicken model. *The International Journal of Developmental Biology*. 2018;62:153-166. doi: 10.1387/ijdb.170319cs
28. Hirst CE, Major AT, Ayers KL, et al. Sex reversal and comparative data undermine the W chromosome and support Z-linked DMRT1 as the regulator of gonadal sex differentiation in birds. *Endocrinology*. 2017;158(9):2970-2987. doi: 10.1210/en.2017-00316
29. Huang Z, Xu Z, Bai H, et al. Evolutionary analysis of a complete chicken genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(8):e2216641120. doi: 10.1073/pnas.2216641120
30. Hudson QJ, Smith CA, Sinclair AH. Aromatase inhibition reduces expression of FOXL2 in the embryonic chicken ovary. *Dev Dyn*. 2005;233(3):1052-1055. doi: 10.1002/dvdy.20388
31. International Chicken Genome Sequencing Consortium. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature*. 2004;432:695-716. doi: 10.1038/nature03154
32. Ioannidis J, Taylor G, Zhao D, et al. Primary sex determination in birds depends on DMRT1 dosage, but gonadal sex does not determine adult secondary sex characteristics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(10):e2020909118. doi: 10.1073/pnas.2020909118
33. Jiang Y, Peng Z, Man Q, et al. H3K27ac chromatin acetylation and gene expression analysis reveal sex- and situs-related differences in developing chicken gonads. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):6. doi: 10.1186/s13293-022-00415-5
34. Jin K, Zuo Q, Song J, et al. CYP19A1 (aromatase) dominates female gonadal differentiation in chicken (*Gallus gallus*) embryos sexual differentiation. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20201576. doi: 10.1042/BSR20201576
35. Kuroiwa A. Sex-determining mechanism in avians. In: Sasanami T, editors. *Adv Exp Med Biol*. Singapore: Springer. 2017;1001:19-31. doi: 10.1007/978-981-10-3975-1_2
36. Lambeth LS, Ayers K, Cutting AD, et al. Anti-müllerian hormone is required for chicken embryonic urogenital system growth but not sexual differentiation. *Biol Reprod*. 2015;93(6):138. doi: 10.1095/biolreprod.115.131664
37. Lambeth LS, Morris K, Ayers KL, et al. Overexpression of anti-müllerian hormone disrupts gonadal sex differentiation, blocks sex hormone synthesis, and supports cell autonomous sex development in the chicken. *Endocrinology*. 2016;157(3):1258-1275. doi: 10.1210/en.2015-1571
38. Lambeth LS, Ohnesorg T, Cummins DM, et al. Development of retroviral vectors for tissue-restricted expression in chicken embryonic gonads. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101811. doi: 10.1371/journal.pone.0101811
39. Lambeth LS, Raymond CS, Roeszler KN, et al. Over-expression of DMRT1 induces the male pathway in embryonic chicken gonads. *Developmental Biology*. 2014;389(2):160-172. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.02.012
40. Lee HJ, Seo M, Choi HJ, et al. DMRT1 gene disruption alone induces incomplete gonad feminization in chicken. *Faseb Journal*. 2021;35(9):e21876. doi: 10.1096/fj.202100902R

41. Li J, Zhang X, Wang X, et al. The m6A methylation regulates gonadal sex differentiation in chicken embryo. *J Anim Sci Biotechnol.* 2022;13(1):52. doi: 10.1186/s40104-022-00710-6
42. Lim W, Kim J-H, Ahn SE, et al. Avian SERPINB11 gene: characteristics, tissue-specific expression, and regulation of expression by estrogen. *Biology of Reproduction.* 2011;85(6):1260-1268. doi: 10.1095/biolreprod.111.093526
43. Luo W, Gu LT, Li JQ, et al. Transcriptome sequencing revealed that knocking down FOXL2 affected cell proliferation, the cell cycle, and DNA replication in chicken pre-ovulatory follicle cells. *PLoS ONE.* 2020;15(7):e234795. doi: 10.1371/journal.pone.0234795
44. Luo X, Guo J, Zhang J, Ma Z, et al. Overview of chicken embryo genes related to sex differentiation. *PeerJ.* 2024;12:e17072. doi: 10.7717/peerj.17072
45. Major AT, Ayers KL, Chue J, et al. FOXL2 antagonises the male developmental pathway in embryonic chicken gonads. *Journal of Endocrinology.* 2019;243(3):211-228. doi: 10.1530/JOE-19-0277
46. Morais da Silva S, Hacker A, Harley V, et al. Sox9 expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds. *Nat Genet.* 1996;14(1):62-68. doi: 10.1038/ng0996-62
47. Nagai H, Sezaki M, Bertocchini F, et al. HINTW, a W-chromosome HINT gene in chick, is expressed ubiquitously and is a robust female cell marker applicable in intraspecific chimera studies. *Genesis.* 2014;52(5):424-430. doi: 10.1002/dvg.22769
48. Nakata T, Ishiguro M, Aduma N, et al. Chicken hemogen homolog is involved in the chicken-specific sex-determining mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(9):3417-3422. doi: 10.1073/pnas.1218714110
49. Nanda I, Schlegelmilch K, Haaf T, et al. Synteny conservation of the Z chromosome in 14 avian species (11 families) supports a role for Z dosage in avian sex determination. *Cytogenetic and Genome Research.* 2008;122(2):150-156. doi: 10.1159/000163092
50. O'Neill M, Binder M, Smith C, et al. ASW: a gene with conserved avian W-linkage and female specific expression in chick embryonic gonad. *Dev Genes Evol.* 2000;210(5):243-249. doi: 10.1007/s004270050310
51. Oreal E, Pieau C, Mattei MG, et al. Early expression of AMH in chicken embryonic gonads precedes testicular SOX9 expression. *Dev Dyn.* 1998;212(4):522-532. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(199808)212:4<522::AID-AJA5>3.0.CO;2-J
52. Panagiota M, Giagkos L, Roxani A. Molecular patterns of sex determination in the animal kingdom: a comparative study of the biology of reproduction. *Reproduct Biol Endocrinol.* 2006;4(59):1-23. doi: 10.1186/1477-7827-4-59
53. Piprek RP, Damulewicz M, Kloc M, et al. Transcriptome analysis identifies genes involved in sex determination and development of *Xenopus laevis* gonads. *Differentiation.* 2018;100:46-56. doi: 10.1016/j.diff.2018.02.004
54. Rahaei A, Toghyani M, Eghbalsaiid S. Cotreatment of IGF1 and Fadrozole Upregulates the Expression of RSPO1, SOX9, and AMH in Chicken Embryos. *Cells Tissues Organs.* 2018;206(4-5):218-228. doi: 10.1159/000499079
55. Reed KJ, Sinclair AH. FET-1: a novel W-linked, female specific gene up-regulated in the embryonic chicken ovary. *Gene Expr Patterns.* 2002;2(1-2):83-6. doi: 10.1016/s0925-4773(02)00288-5. Retraction in: *Mech Dev.* 2002;119(S1):S5-10. doi: 10.1016/s0925-4773(03)00085-6
56. Roly ZY, Backhouse B, Cutting A, et al. The cell biology and molecular genetics of Mullerian duct development. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Developmental Biology.* 2018;7(3):e310. doi: 10.1002/wdev.310
57. Scheider J, Afonso-Grunz F, Jessl L, et al. Morphological and transcriptomic effects of endocrine modulators on the gonadal differentiation of chicken embryos: the case of tributyltin (TBT). *Toxicology Letters.* 2018;284:143-151. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.11.019

58. Shan Z, Nanda I, Wang Y, et al. Sex-specific expression of an evolutionarily conserved male regulatory gene, DMRT1, in birds. *Cytogenet Cell Genet.* 2000;89(3-4):252-257. doi: 10.1159/000015626
59. Smith CA, Andrews JE, Sinclair AH. Gonadal sex differentiation in chicken embryos: expression of estrogen receptor and aromatase genes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 1997;60(5-6):295-302. doi: 10.1016/s0960-0760(96)00196-3
60. Smith CA, Katz M, Sinclair AH. DMRT1 is upregulated in the gonads during female-to-male sex reversal in ZW chicken embryos. *Biology of Reproduction.* 2003;68(2):560-570. doi: 10.1095/biolreprod.102.007294
61. Smith CA, Roeszler KN, Ohnesorg T, et al. The avian Z-linked gene DMRT1 is required for male sex determination in the chicken. *Nature.* 2009;461(10):267-271. doi: 10.1038/nature08298
62. Sun C, Jin K, Zhou J, et al. Role and function of the Hintw in early sex differentiation in chicken (*Gallus gallus*) embryo. *Animal Biotechnology.* 2021;34(1):56-66. doi: 10.1080/10495398.2021.1935981
63. Takada S, Ota J, Kansaku N, et al. Nucleotide sequence and embryonic expression of quail and duck Sox9 genes. *Gen Comp Endocrinol.* 2006;145(2):208-213. doi: 10.1016/j.ygcn.2005.08.009
64. Tsukahara S, Morishita M, Sasaki S, et al. Sexually dimorphic expression of sexual differentiation genes in the internal genital organs of Japanese quail embryos. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;314:113917. doi: 10.1016/j.ygcn.2021.113917
65. Wang J, Zhao CC, Li JQ, et al. Transcriptome analysis of the potential roles of FOXL2 in chicken pre-hierarchical and pre-ovulatory granulosa cells. *Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics & Proteomics.* 2017;21:56-66. doi: 10.1016/j.cbd.2016.12.003
66. Xu L, Zhou Q. The female-specific w chromosomes of birds have conserved gene contents but are not feminized. *Genes (Basel).* 2020;11(10):1126. doi: 10.3390/genes11101126
67. Yamamoto I, Tsukada A, Saito N, et al. Profiles of mRNA expression of genes related to sex differentiation of the gonads in the chicken embryo. *Poultry Science.* 2003;82(9):1462-1467. doi: 10.1093/ps/82.9.1462
68. Yang LV, Nicholson RH, Kaplan J, et al. Hemogen is a novel nuclear factor specifically expressed in mouse hematopoietic development and its human homologue EDAG maps to chromosome 9q22, a region containing breakpoints of hematological neoplasms. *Mech Dev.* 2001;104(1-2):105-111. doi: 10.1016/s0925-4773(01)00376-8
69. Yang X, Zheng J, Na R, et al. Degree of sex differentiation of genetic female chicken treated with different doses of an aromatase inhibitor. *Sex Dev.* 2008;2(6):309-315. doi: 10.1159/000195680
70. Zhang SP, Xia XJ, Wang LR, et al. Associations between forkhead box L2 expression and ovary development in laying hens. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi.* 2019;25(3):305-309. doi: 10.9775/kvfd.2018.20864
71. Zhao Y, Lu H, Yu H, et al. Multiple alternative splicing in gonads of chicken DMRT1. *Development Genes and Evolution.* 2007;217:119-126. doi: 10.1007/s00427-006-0117-0

Информация об авторах:

Татьяна Александровна Ларкина, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории частной генетики и геномики птицы, 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», 196625, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, Московское шоссе, д. 55а, тел.: +7 (904) 6050882.

Наталия Викторовна Дементьева, кандидат биологических наук, ведущий 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», 196625, г. Санкт-Петербург, пос. Тярлево, Московское шоссе, д. 55а, тел.: +7 (921) 7430743.

Information about the authors:

Tatyana A Larkina, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Private Genetics and Genomics of Poultry, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding – Branch of the L.K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, 55a, Moscow highway, St. Petersburg, Pushkin, 196601, Russia, tel.: +7 (904) 6050882.

Natalia V Dementieva, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics, Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding — Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, 196601, St. Petersburg, Tyarlevo, Moscow highway, 55a. tel.: +7 (921) 7430743.

Статья поступила в редакцию 08.07.2025; одобрена после рецензирования 23.09.2025; принята к публикации 15.12.2025.

The article was submitted 08.07.2025; approved after reviewing 23.09.2025; accepted for publication 15.12.2025.