

АНАЛИЗ ЧАСТОТ РАСПРОСТРАНЕНИЯ CVM, BY, BLAD В ПОПУЛЯЦИЯХ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Н.А. Мартынов, студент

О.С. Зайцева, кандидат ветеринарных наук

О.В. Соколова, доктор ветеринарных наук

В.Д. Зубарева, аспирант

Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения РАН

E-mail: martynov_kolya98@mail.ru

Ключевые слова: CVM, BLAD, BY, крупный рогатый скот, LoF-мутации.

Реферат. Современная селекция голштинской породы крупного рогатого скота направлена на повышение молочной продуктивности. Однако использование быков-производителей, являющихся носителями генетических аномалий, обуславливает насыщение популяций крупного рогатого скота нежелательными рецессивными аллелями, что может привести к значительным экономическим потерям. На показатели эффективности воспроизводства стада влияют как фенотипические, так и генетические факторы. Присутствие в популяции животных рецессивных аллелей, детерминирующих генетические заболевания, способствует увеличению вероятности появления летальных гомозиготных генотипов в приплоде. Такими летальными генетическими нарушениями можно назвать LoF-мутации, приводящие к нарушению работы генов. Рост частоты встречаемости LoF-мутаций в популяции диктует необходимость контроля за их распространением. В представленной работе проведена оценка частоты встречаемости носителей генетически детерминированных заболеваний в уральской популяции крупного рогатого скота. Получены данные по трем рецессивным нарушениям: BY – 1,16 %, CVM – 1,8, BLAD – 3,79 %. Согласно проведенному литературному обзору, полученные нами данные близки по значениям к средним по результатам зарубежных и отечественных исследований. Данный факт можно объяснить тем, что для разведения уральской популяции используются потомки выдающихся быков-производителей, разводимых на территории США. Таким образом, консервативной стратегией по предотвращению распространения рецессивных мутаций является скрининг быков-производителей и особей, входящих в популяции племенного крупного рогатого скота, с дальнейшим формированием родительских пар с учетом полученных результатов.

ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF DISTRIBUTION OF CVM, BY BLAD IN CATTLE POPULATIONS

N.A. Martynov, Student

O.S. Zaitseva, PhD in Veterinary Sciences

O.V. Sokolova, Doctor of Veterinary Sciences

V.D. Zubareva, PhD student

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of RAS"

E-mail: martynov_kolya98@mail.ru

Keywords: CVM, BLAD, BY, cattle, LoF-mutations.

Abstract. The modern selection of Holstein cattle is aimed at increasing milk production. However, using sires that are carriers of genetic anomalies contributes to more unwanted recessive alleles in cattle populations, leading to significant economic losses. Both phenotypic and genetic factors influence the performance of herd reproduction. The presence in animal populations of recessive alleles that determine genetic diseases increases the likelihood of the appearance of lethal homozygous genotypes in offspring. Such destructive genetic disorders are called LoF mutations that lead to the malfunction of the genes. The increase in the frequency of occurrence of LoF mutations in the population dictates the need to control their spread. This

paper assessed the frequency of carriers of genetically determined diseases in the Ural cattle population. Data were obtained for three recessive disorders: BY - 1.16%, CVM - 1.8, BLAD - 3.79%. According to the literature review, the received data are close in value to the average compared with the results of other studies. This can be explained by the fact that the descendants of outstanding sires bred in the United States are used for breeding in the Urals. Thus, screening of sires and individuals included in pedigree stock, with the further selection of parental pairs, considering the results obtained, is a preferable conservative strategy to prevent the spread of recessive mutations.

Эффективность воспроизводства стада – одна из важнейших проблем современного животноводства. Несмотря на то, что уровень оплодотворяемости коров может быть высоким, показатели по количеству отелов и выходу телят по стаду могут не соответствовать ожидаемому. Эмбриональная и постэмбриональная смертность – факторы, снижающие показатели воспроизводства молочного скота вследствие увеличения межотельного интервала, снижения количества ремонтного молодняка и продуктивности коров. Все это приводит к значительному экономическому ущербу сельскохозяйственным организациям: растут затраты на осеменение и проведение ветеринарных мероприятий, происходит преждевременная выбраковка животных [1].

Уровень перинатальных потерь в разных стадах может колебаться в зависимости от географического расположения, экономического состояния и эпизоотического благополучия сельскохозяйственной организации [2]. Проведенные в Уральском регионе исследования показали, что относительная частота эмбриональной смертности в ряде случаев может достигать 20,2 %, аборт – 7,8 % [3]. Этиология данных нарушений связана с различными причинами, в том числе инфекционными заболеваниями, токсическим воздействием, тепловым стрессом и генетическими факторами [4].

Среди генетических факторов, ассоциированных со снижением фертильности, важное значение имеют LoF-мутации, характеризующиеся потерей функции соответствующего гена, что при гомозиготном генотипе приводит к потере стельности на различных сроках эмбрионального и постэмбрионального развития. Описание первых LoF-мутаций в голштинской породе крупного рогатого скота было мотивировано появлением фенотипических признаков (прерывание стельности, мертворождения и гибель телят), причины возникновения которых не удалось связать с инфекционными заболеваниями [5].

Гетерозиготные носители мутаций с рецессивным типом наследования зачастую не проявляют никаких клинических симптомов, что без своевременной диагностики приводит к накоплению в популяции числа животных с гетерозиготным генотипом. Насыщение популяций крупного рогатого скота голштинской породы аллелями LoF-мутаций связано с особенностями разведения данной породы.

Целью настоящего исследования является оценка частоты распространения гетерозиготных носителей рецессивных мутаций *BLAD*, *CVM*, *BY* в уральской популяции крупного рогатого скота, а также сравнение результатов по аналогичным исследованиям в России и странах мира.

Работа выполнена в отделе геномных исследований и селекции животных ФГБНУ УрФНИИЦ УрО РАН в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России по теме № 0532-2022-0006 «Изучение генетической структуры уральской популяции крупного рогатого скота для создания фундаментальных основ маркер-ориентированной и геномной селекции, направленной на повышение молочной продуктивности и адаптационного потенциала животных».

Для выявления и оценки распространения носителей рецессивных мутаций крупного рогатого скота были отобраны особи голштинской породы из 10 племенных сельскохозяйственных органи-

заций, расположенных на территории Уральского региона. Размер выборки для *BY* составил 430 голов, для *CVM* – 334, *BLAD* – 264. ДНК животных выделяли из крови, законсервированной в цитрате натрия или ЭДТА с использованием набора «ДНК-экстракт-2» («Синтол», Россия).

Выявление носителей *BY*. Для выявления рецессивных аллелей *BY* использовали модифицированный протокол, предложенный ранее Carole Charlier с соавторами [6]. Амплификацию проводили с использованием термоциклера CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в объеме 10 мкл, содержащем SE-буфер производства SibEnzyme (60 мМ Трис-HCl (pH 8,6), 25 мМ KCl, 10 мМ 2-меркаптоэтанол, 0,1% Трион X-100), 0,18 мМ каждого dNTP, 1,16 мМ MgCl₂, 0,06 ед. Taq-полимеразы (SibEnzyme); 15–40 нг ДНК, 0,35 мкМ каждого праймера, и 0,47 мкМ каждого зонда. Олигонуклеотиды (табл. 1) синтезированы компанией «ДНК-Синтез».

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидов для диагностики *BY*
Primers' sequence for *BY* detection

BY_WT-F	5'-TGT TAG CCC AGC AGA GGA-3'
BY_WT-R	5'-ATT CTG AAT CCA CTA GAT GTC-3'
BY_M-F	5'-GCA CAC ACC TAT CTT ACG GTA C-3'
BY_M-R	5'-GGG AGA AGA ACT GAA CAG ATGG-3'
BY_MUT	5'-(FAM) AGT CCC AGT GGT GCT AAG GAG TGA(BHQ1)-3'
BY_WILDE	5'-(ROX) CCA TTC -CAC CTT TCT ATC CGT GTC CT(BHQ2)-3'

Был использован следующий протокол амплификации: 95 °С однократно в течение 5 мин, затем 35 циклов: денатурация при 94 °С 20 с, отжиг праймеров при 60 °С 20 с, элонгация при температуре 72 °С 20 с с последующей детекцией.

Выявление носителей рецессивных мутаций *CVM* и *BLAD*. Для выявления носителей генетических аномалий применяли набор реагентов для определения комплексной аномалии позвоночника (*CVM*) и дефицита лейкоцитарной адгезии (*BLAD*) у крупного рогатого скота («Синтол», Россия). Постановку реакции и интерпретацию полученных результатов проводили согласно инструкции производителя.

По результатам проведенных нами исследований среди особей крупного рогатого скота молочного направления продуктивности (коров, нетелей и телок), разводимых на территории Уральского региона, были обнаружены 5 носителей мутации *BY* (n = 430), 6 носителей *CVM* (n = 334) и 10 носителей *BLAD* (n = 264) (табл. 2). Частота распространения носителей рецессивных аллелей в выборке составила: *BY* – 1,16 %, *CVM* – 1,8, *BLAD* – 3,79 %. Общее количество носителей по трем генетическим нарушениям – 6,1 %.

Таблица 2

Частота встречаемости носителей рецессивных аллелей в уральской популяции крупного рогатого скота
The frequency of occurrence of recessive allele's carriers in the Ural population of cattle

Показатель	LoF-мутации		
	BY	CVM	BLAD
Число племенных организаций	7	9	8
Число проанализированных особей, гол.	430	334	264
Частота распространения носителей в популяции, %	1,16	1,8	3,79
CI ₉₅ , %	0,5 – 2,69	0,83 – 3,86	2,07 – 6,83

Для сопоставления полученных результатов и оценки насыщенности уральской популяции крупного рогатого скота рецессивными аллелями относительно других популяций был произведен анализ литературных источников.

По результатам работ исследователей по всему миру, наибольшая частота носителей показана для *SVM* в сравнении с другими LoF-мутациями (табл. 3). Высокие значения частот распространения *SVM* отмечают в Польше – 16,62 % [7]. Стоит отметить тот факт, что в данном исследовании среди 1823 быков, используемых в селекционных программах, выявлено 303 особи, несущие рецессивный аллель, после чего исследователи обратились с рекомендациями к племенным организациям об исключении данных быков из программ разведения, что способствовало резкому снижению числа носителей в последующих поколениях. Достаточно высокие частоты распространения носителей *SVM* также отмечают в Китае – 10,5 %. По мнению авторов, высокий процент носителей призывает к незамедлительным действиям по их эрадикации, и исследователи надеются применить разработанную ими KASP-технология для генетического скрининга [8]. В России средняя частота распространения носителей мутации *SVM* составляет 3,37 % (см. табл. 3). В исследовании, проведенном С.Н. Марзановой и др. в 2015 г. [9], была отмечена более высокая частота распространения носителей в выборке – 7,47 %.

Таблица 3

Частота распространения аллеля *SVM* в популяциях крупного рогатого скота голштинской породы
SVM allele frequency in Holstein cattle populations

Регион	Размер выборки	Частота носителей <i>SVM</i> , %	Год публикации	Источник данных
Восточная Республика Уругвай	383	2,1	2021	[10]
Китайская Народная Республика	342	2,92	2011	[11]
	587	9,54	2012	[12]
	390	10,5	2020	[8]
Республика Беларусь	480	0,4	2017	[13]
	600	1,7	2020	[14]
	3 979	2,56	2021	[15]
Республика Польша	1823	16,62	2013	[7]
Российская Федерация	415	3,13	2010	[16]
	1842	2,77	2011	[17]
	3149	2,06	2012	[18]
	488	2,0	2013	[19]
	155	5,2	2015	[20]
	676	7,47	2015	[9]
	1697	1,0	2020	[21]
Турецкая Республика	350	3,42	2010	[22]

Частота распространения *BLAD* в популяции крупного рогатого скота голштинской породы в различных странах мира значительно варьирует (табл. 4).

Наибольшее число носителей *BLAD* было выявлено в одном из первых исследований популяции голштинского скота D.E. Shuster и др. [30]. Частота носителей среди 2025 быков-производителей составила 14,1 %, среди коров – 5,8 %. В данном случае мутация получила широкое распространение из-за использования в селекции выдающегося племенного быка Osborndale Ivanhoe [30]. С 2010 г. средняя частота распространения данной мутации в мире составляла

от 0 до 9,2 %, наибольшее число носителей было выявлено в исследованиях Р.В. Трахимчик в 2017 г. в Республике Беларусь [13].

Таблица 4

Частота распространения мутации BLAD в популяциях крупного рогатого скота голштинской породы
BLAD mutation frequency in Holstein cattle populations

Регион	Размер выборки	Частота носителей BLAD, %	Год публикации	Источник данных
Аргентинская Республика	1054	1,9	1996	[23]
Восточная Республика Уругвай	383	1,04	2021	[10]
Китайская Народная Республика	587	1,36	2012	[12]
	390	0,5	2020	[8]
	1633	0,37	2021	[24]
Республика Беларусь	2549	3,00	2015	[25]
	480	9,2	2017	[13]
	600	5,0	2020	[14]
	3 979	0,65	2021	[15]
Республика Индия	1250	3,23	2007	[26]
Российская Федерация	415	0,96	2010	[16]
	136	1,47	2010	[27]
	1566	2,17	2011	[28]
	2326	1,81	2012	[18]
	237	0,84	2014	[29]
	676	6,1	2015	[9]
	155	2,6	2015	[20]
	1698	0,94	2020	[21]
США	2025	14,1	1992	[30]
	815	13,3	1996	[31]
	6400	8,2	1996	[31]
Турецкая Республика	350	4,0	2010	[22]
	219	0,68	2016	[32]

Среди отечественной популяции крупного рогатого скота молочного направления продуктивности средняя частота носительства BLAD составляет 2,11 %. Максимальное значение зарегистрировано в 2015 г. – 6,1 % [9].

Количество опубликованных исследований по ВУ значительно меньше (табл. 5). Анализ современных литературных данных показал высокие частоты встречаемости носителей в Польше и Голландии – на уровне 10,25 и 7,4 % соответственно. Сравнительно высокие значения отмечали и на территории Российской Федерации. Так, в 2015 г. среди 155 особей было выявлено 8,4 % носителей, однако высокие значения распространения данного нарушения могут быть связаны с недостаточным размером исследуемой выборки [20]. В 2020 г. при помощи ДНК-чипов был проведен скрининг 1991 головы (быки и коровы) на 10 летальных генетических заболеваний, в том числе ВУ, уровень носительства которой составил 4,11 % [21].

Таблица 5

Частота распространения аллеля *BY* в популяциях крупного рогатого скота
***BY* allele frequency in cattle populations**

Регион	Размер выборки	Частота носителей <i>BY</i> , %	Год публикации	Источник данных
Восточная Республика Уругвай	383	3,39	2021	[10]
Китайская Народная Республика	342	2,92	2013	[33]
	390	2,1	2020	[8]
	1633	2,94	2021	[24]
Нидерланды	3038	7,4	2012	[6]
Республика Беларусь	325	3,38	2018	[34]
	600	3,2	2020	[14]
	2662	3,42	2021	[15]
	344	2,6	2021	[35]
Республика Польша	78	10,25	2015	[36]
Российская Федерация	155	8,4	2015	[20]
	219	2,7	2018	[37]
	1991	4,11	2020	[21]
	274	7,3	2021	[38]

По результатам исследований можно сделать следующие выводы.

1. Современная селекция голштинской породы крупного рогатого скота направлена на повышение молочной продуктивности. Однако использование быков-производителей, являющихся носителями генетических аномалий, обуславливает насыщение популяций крупного рогатого скота нежелательными рецессивными аллелями, что может привести к значительным экономическим потерям.

2. Частота распространения носителей рецессивных аллелей в выборке составила: *BY* – 1,16 %, *CVM* – 1,8, *BLAD* – 3,79 %. Полученные нами данные, согласно проведенному литературному обзору, близки по значениям к средним по результатам зарубежных и отечественных исследований с выборкой более 200 голов: *BY* – 3,8 %, *CVM* – 4,5, *BLAD* – 3,8 %. Данный факт позволяет сделать вывод о незначительном уровне распространения носительства рецессивных мутаций в исследованных сельскохозяйственных организациях на территории Уральского региона.

3. Эффективной стратегией по предотвращению распространения рецессивных мутаций является скрининг быков-производителей и особей, входящих в популяции племенного крупного рогатого скота, с дальнейшим формированием родительских пар с учетом полученных результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sigdel A., Bisinotto R.S., Peñaricano F. Genetic analysis of fetal loss in Holstein cattle // Journal of Dairy Science. – 2022. – Vol. 105, N 11. – P. 9012–9020.
2. Pivotal periods for pregnancy loss during the first trimester of gestation in lactating dairy cows / M.C. Wiltbank [et al.] // Theriogenology. – 2016. – Vol. 86, N 1. – P. 239–253.
3. Острые респираторные вирусные болезни крупного рогатого скота / Е.Н. Шилова [и др.] // БИО. – 2019. – № 4. – С. 30–33.
4. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P.M. VanRaden [et al.] // Journal of dairy science. – 2011. – Vol. 94, N 12. – P. 6153–6161.
5. Распространение рецессивных генетических нарушений в уральской популяции крупного рогатого скота / М.В. Модоров, Н.А. Мартынов, И.А. Шкуратова [и др.] // Генетика. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 429–437.
6. A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina / C. Charlier, J.S. Agerholm, W. Coppeters [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 8. – Article ID. e43085.
7. Screening of Polish Holstein-Friesian bulls towards eradication of complex vertebral malformation (CVM) carriers / A. Rusc [et al.] // Polish journal of veterinary sciences. – 2013. – Vol. 16, N 3. – P. 579–581.
8. Development and application of KASP assays for rapid screening of 8 genetic defects in Holstein cattle / Y. Zhang [et al.] // Journal of Dairy Science. – 2020. – Vol. 103, N 1. – P. 619–624.
9. Эффект основателя и геногеография CV-и BL-мутаций у черно-пестрого скота / С.Н. Марзанова [и др.] // Доклады РАСХН. – 2015. – № 6. – С. 44–47.
10. Lethal and semi-lethal mutations in Holstein calves in Uruguay / C. Briano-Rodriguez [et al.] // Ciência Rural. – 2021. – Vol. 51.
11. Identification of complex vertebral malformation carriers in Holstein cattle in south China / C. Wang [et al.] // Genetics and Molecular Research. – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 2443–2448.
12. A novel method for rapid and reliable detection of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle / Y. Zhang [et al.] // Journal of animal science and biotechnology. – 2012. – Vol. 3, N 1. – P. 1–6.
13. Трахимчик Р.В., Танана Л.А., Епишко О.А. Устойчивость крупного рогатого скота Гродненской области к генетически детерминированным заболеваниям (BLAD, CVM, DUMPS, Citrullinaemia, Brachyspina Factor XI) // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сб. науч. тр. / Гродн. гос. аграр. ун-т. – Гродно – 2017 – Т. 37. – С. 291–297.
14. Определение рецессивных мутаций BLAD, CVM и BS в популяции крупного рогатого скота молочного направления Республики Беларусь / О.А. Епишко [и др.] // там же – С. 44–51.
15. Выявление гаплотипов фертильности в белорусской популяции крупного рогатого скота голштинской породы / Е.Л. Романишко, М.Е. Михайлова, А.И. Киреева, Р.И. Шейко // Молекулярная и прикладная генетика. – 2021. – Т. 31. – С. 7–21.
16. Никифорова Е.Г., Дементьева Н.В., Яковлев А.Ф. Мониторинг племенного крупного рогатого скота на скрытые генетические дефекты и типы гена каппа-казеина // Достижения науки и техники АПК. – 2010. – № 4. – С. 68–69.
17. Характеристика региональных популяций быков-производителей по генам наследственных заболеваний / Л.К. Эрнст [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – № 10. – С. 28–30.
18. Роль ДНК-диагностики в контроле и элиминации рецессивных наследственных аномалий у сельскохозяйственных животных / Н.А. Зиновьева [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 11. – С. 37–40.
19. Использование метода диагностики мутантного аллеля, вызывающего комплекс аномалий позвоночника (CVM) черно-пестрого скота / С.Н. Марзанова [и др.] // Розведення і генетика тварин. – 2013. – № 47. – С. 56–61.
20. Дементьева Н.В., Митрофанова О.В., Кудинов А.А. Анализ частоты встречаемости трех рецессивных летальных мутаций у коров Ленинградской области // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2015. – № 39. – С. 136–143.

21. Khatib A., Mazur A.M., Prokhortchouk E. The distribution of lethal Holstein haplotypes affecting female fertility among the Russian Black-and-White cattle // *EurAsian Journal of BioSciences*. – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 2545–2552.
22. Meydan H., Yildiz M.A., Agerholm J.S. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2010. – Vol. 52. – P. 1–8.
23. PCR screening for carriers of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) in Argentine Holstein cattle / M.A. Poli [et al.] // *Journal of Veterinary Medicine Series A*. – 1996. – Vol. 43, N 1-10. – P. 163–168.
24. Prevalence of nine genetic defects in Chinese Holstein cattle / M.Y.A. Khan [et al.] // *Veterinary medicine and science*. – 2021. – Vol. 7, N 5. – P. 1728–1735.
25. Анализ генетической структуры поголовья крупного рогатого скота по моногенным наследственным заболеваниям / О.П. Курак [и др.] // *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. – 2015. – № 18 (2). – С. 192–200.
26. Low incidence of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Indian cattle and buffalo breeds / R.K. Patel [et al.] // *Journal of applied genetics*. – 2007. – Vol. 48, N 2. – P. 153–155.
27. Шукюрова Е.Б., Марзанов Н.С., Колтакова Л.Ф. Генетическая экспертиза дальневосточного крупного рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК*. – 2010. – № 6. – С. 57–58.
28. Характеристика региональных популяций быков-производителей по генам наследственных заболеваний / Л.К. Эрнст [и др.] // *Достижения науки и техники АПК*. – 2011. – № 10. – С. 28–30.
29. Шукюрова Е.Б. BLAD-синдром у крупного рогатого скота черно-пестрого корня, разводимого в Хабаровском крае // *Евразийский Союз Ученых*. – 2014. – № 8-10. – С. 100–101.
30. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle / D.E. Shuster [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1992. – Vol. 89, N 19. – P. 9225–9229.
31. Powell R.L., Norman H.D., Cowan C.M. Relationship of bovine leukocyte adhesion deficiency with genetic merit for performance traits // *Journal of dairy science*. – 1996. – Vol. 79, N 5. – P. 895–899.
32. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, bovine citrullinaemia and factor XI deficiency in Holstein cattle / M. Kaya [et al.] // *Indian Journal of Animal Sciences*. – 2016. – Vol. 86, N 8. – P. 900–903.
33. Identification of brachyspina syndrome carriers in Chinese Holstein cattle / L. Fang [et al.] // *Journal of veterinary diagnostic investigation*. – 2013. – Vol. 25, N 4. – P. 508–510.
34. Михайлова М.Е., Куреева А.И., Романишко Е.Л. Брахиспина –наследственная аномалия, снижающая плодовитость крупного рогатого скота // *Фактори експериментальної еволюції організмів*. – 2018. – Т. 22. – С. 149–153.
35. Епишко О., Юрченко Е., Вертинская О. Идентификация брахиспинального синдрома и дефицита холестерина // *Наука и инновации*. – 2021. – № 8. – С. 26–29.
36. Rusc A., Kaminski S. Detection of brachyspina carriers within Polish Holstein-Friesian bulls // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2015. – Vol. 18, N 2. – P. 453–454.
37. Распространение Brachyspina (BY) у быков-производителей голштинской породы отечественной и импортной селекции / Т.П. Усова [и др.] // *Вестник Мичуринского государственного университета*. – 2018. – № 2. – С. 116.
38. Коновалова Н.В., Марзанов Н.С. Генодиагностика мутации FANCIBY у представителей голштинской породы и ее помесей // *Biotechnology*. – 2021. – Т. 37, № 6. – С. 48–57.

REFERENCES

1. Sigdel A., Bisinotto R.S., Peñagaricano F. Genetic analysis of fetal loss in Holstein cattle, *Journal of Dairy Science*, 2022, Vol. 105, No. 11, P. 9012–9020.
2. Wiltbank M.C. et al., Pivotal periods for pregnancy loss during the first trimester of gestation in lactating dairy cows, *Theriogenology*, 2016, Vol. 86, No. 1, P. 239–253.
3. Shilova E.N. et al., *BIO*, 2019, No. 4, pp. 30–33. (In Russ.)

4. VanRaden P.M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes, *Journal of dairy science*, 2011, Vol. 94, No. 12, P. 6153–6161.
5. Modorov M.V. et al., *Russian Journal of Genetics*, 2022, Vol. 58, No. 4. pp. 429–437. (In Russ.)
6. Charlier C. et al., A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina, *PLoS One*, 2012, Vol. 7, No. 8, Article ID, e43085.
7. Rusc A. et al., Screening of Polish Holstein-Friesian bulls towards eradication of complex vertebral malformation (CVM) carriers, *Polish journal of veterinary sciences*, 2013, Vol. 16, No. 3, P. 579–581.
8. Zhang Y. et al., Development and application of KASP assays for rapid screening of 8 genetic defects in Holstein cattl, *Journal of Dairy Science*, 2020, Vol. 103, No. 1, P. 619–624.
9. Marzanova S.N. et al., *Doklady RASHN*, 2015, No. 6, pp. 44–47. (In Russ.)
10. Briano-Rodriguez C. et al., Lethal and semi-lethal mutations in Holstein calves in Uruguay, *Ciência Rural*, 2021, Vol. 51.
11. Wang C. et al., Identification of complex vertebral malformation carriers in Holstein cattle in south China. *Genetics and Molecular Research*, 2011, Vol. 10, No. 4, P. 2443–2448.
12. Zhang Y. et al., A novel method for rapid and reliable detection of complex vertebral malformation and bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle, *Journal of animal science and biotechnology*, 2012, Vol. 3, No. 1, P. 1–6.
13. Trahimchik R.V., Tanana L.A., Epishko O.A., *Sel'skoe hozjajstvo – problemy i perspektivy*, Collection of Scientific Papers, Grodno, 2017, Vol. 37, pp. 291–297. (In Russ.)
14. Epishko O.A. et al., *Sel'skoe hozjajstvo – problemy i perspektivy*, Collection of Scientific Papers, Grodno, 2017, Vol. 37: Zootechnics, pp. 44–51. (In Russ.)
15. Romanishko E.L. et al., *Molekuljarnaja i prikladnaja genetika*, 2021, Vol. 31, pp. 7–21. (In Russ.)
16. Nikiforova E.G., Dement'eva N.V., Jakovlev A.F., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2010, No. 4, pp. 68–69. (In Russ.)
17. Ernst L.K. et al., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2011, No. 10, pp. 28–30. (In Russ.)
18. Zinov'eva N.A. et al., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2012, No. 11, pp. 37–40. (In Russ.)
19. Marzanova S.N. et al., *Rozvedennja i genetika tvarin*, 2013, No. 47, pp. 56–61. (In Russ.)
20. Dement'eva N.V., Mitrofanova O.V., Kudinov A.A., *Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2015, No. 39, pp. 136–143. (In Russ.)
21. Khatib A., Mazur A.M., Prokhortchouk E., The distribution of lethal Holstein haplotypes affecting female fertility among the Russian Black-and-White cattle, *EurAsian Journal of BioSciences*, 2020, Vol. 14, No. 2, P. 2545–2552.
22. Meydan H., Yildiz M.A., Agerholm J.S., Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2010, Vol. 52, P. 1–8.
23. Poli M.A. et al., PCR screening for carriers of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) in Argentine Holstein cattle, *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 1996, Vol. 43, No.1-10, P. 163–168.
24. Khan M.Y.A. et al. Prevalence of nine genetic defects in Chinese Holstein cattle, *Veterinary medicine and science*, 2021, Vol. 7, No. 5, P. 1728–1735.
25. Kurak O.P. et al., *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitija zhivotnovodstva*, 2015, No. 18 (2), pp. 192–200. (In Russ.)
26. Patel R.K. et al., Low incidence of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Indian cattle and buffalo breeds, *Journal of applied genetics*, 2007, Vol. 48, No. 2, P. 153–155.
27. Shukjurova E.B., Marzanov N.S., Kolpakova L.F., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2010, No. 6, pp. 57–58. (In Russ.)
28. Ernst L.K. et al., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2011, No. 10, pp. 28–30. (In Russ.)
29. Shukjurova E.B. *EvrAzijskij Soyuz Uchenyh*, 2014, No. 8-10, pp. 100–101. (In Russ.)
30. Shuster D.E. et al., Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, Vol. 89, No. 19, P. 9225–9229.

31. Powell R.L., Norman H.D., Cowan C.M., Relationship of bovine leukocyte adhesion deficiency with genetic merit for performance traits, *Journal of dairy science*, 1996, Vol. 79, No. 5, P. 895–899.
32. Kaya M. et al., Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, bovine citrullinaemia and factor XI deficiency in Holstein cattle, *Indian Journal of Animal Sciences*, 2016, Vol. 86, No. 8, P. 900–903.
33. Fang L. et al., Identification of brachyspina syndrome carriers in Chinese Holstein cattle, *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 2013, Vol. 25, No. 4, P. 508–510.
34. Mihajlova M.E., Kireeva A.I., Romanishko E.L., *Faktori eksperimental'noi evoljucii organizmiv*, 2018, Vol. 22, pp. 149–153. (In Russ.)
35. Epishko O., Jurchenko E., Vertinskaja O., *Nauka i innovacii*, 2021, No. 8, pp. 26–29. (In Russ.)
36. Rusc A., Kaminski S., Detection of brachyspina carriers within Polish Holstein-Friesian bulls, *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2015, Vol. 18, No. 2, P. 453–454.
37. Usova T.P. et al., *Vestnik Michurinskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2018, No. 2, P. 116. (In Russ.)
38. Konovalova N.V., Marzanov N.S., *Biotechnology*, 2021, Vol. 37, No. 6, pp. 48–57. (In Russ.)