

УДК: 636.034:636.082

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.342

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *FGF2* С ЭКОНОМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ПРИЗНАКАМИ КОРОВ ГОЛШТИНСКОЙ ПОРОДЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Муханина Е.Н.¹ – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-9299-2104); Сафина Н.Ю.^{1*} – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0003-1184-3188); Шакиров Ш.К.¹ – д-р. с.-х. наук, проф., гл. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-3362-0463); Гайнутдинова Э.Р.¹ – асп., науч. сотр. (ORCID 0000-0002-2970-1500); Фаттахова З.Ф.² – канд. биол. наук, асс. каф. кормления (ORCID 0000-0002-6083-2883).

¹Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства
ФГБУН ФИЦ КазНИЦ РАН

²ФГБОУ ВО Казанская государственная академия
ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана

* natysafina@gmail.com

Ключевые слова: ген, аллель, полиморфизм, фактор роста фибробластов 2, *FGF2*, экономически значимые признаки.

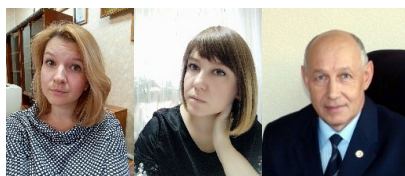
Key words: gene, allele, polymorphism, fibroblast growth factor 2, *FGF2*, economic traits.

Финансирование. Статья написана в рамках государственного задания: Эколого-генетические подходы к созданию и сохранению ресурсов растений и животных, расширению их адаптивного потенциала и биоразнообразия, разработка береговых агротехнологий с целью повышения устойчивости производства высококачественной продукции, достижения безопасности для здоровья человека и окружающей среды. Номер регистрации: 122011800138-7.

Поступила: 10.01.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ

Улучшение репродуктивных показателей дойных коров возможно за счет применения маркер-ассоциированной селекции. Ген *FGF2* является геном-кандидатом фертильности крупного рогатого скота, влияет на эмбриональное развитие плода и эмбриональную смертность. Исследование взаимодействия гена основного фактора роста фибробластов 2 (*FGF2* – SNP11646 [A → G]) и экономически значимых показателей проводилось на 270 полновозрастных коровах голштинской породы отечественной селекции в СХПК «племенной завод им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан. В наблюдаемой популяции наиболее распространен аллель G (0,591) и генотип AG (42,6%), генетическое равновесие, согласно закону Харди-Вайнберга сохранено. Критерий хи-квадрат Пирсона – вариативности ожидаемого с

наблюдаемым распределением аллелей гена *FGF2* в исследуемой группе ниже критического ($\chi^2=3,84$). Максимальную живую массу при первом плодотворном осеменении имели полновозрастные коровы, несущие гомозиготный аллель *A* по локусу гена *FGF2* – 435,5 кг, что выше, чем у поголовья с генотипом *GG*, – на 17,7 кг (4,2 %; $p < 0,01$). По индексу плодовитости Дохи установлен средний уровень в изучаемой популяции. Выявлено в ходе исследования, что уровень яловости, с высокой степенью достоверности, выше у особей с генотипом *AG* – 6,2 %, для этой же группы отмечен наиболее ранний возраст первого плодотворного осеменения. Высокий уровень яловости ведет к потерям молока у коров, гетерозиготных по локусу гена *FGF2*, превышая потери молока, наблюдаемые по генотипу *AA*, на 32,7 % ($p < 0,001$). Прослеживается обратная корреляция между высокой молочной продуктивностью и показателями воспроизводства крупного рогатого скота, оказывающая влияние на экономическую эффективность молочного скотоводства.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

При интенсивной селекции молочного скота большую роль играют полиморфизмы, ассоциированные с увеличением его продуктивности. Существует антагонистическая взаимосвязь между высокой молочной продуктивностью и фертильностью [5]. Именно поэтому важное значение имеют исследования влияния генетических факторов как на производство молока, так на и успешное оплодотворение, дальнейшее сохранение стельности и выход здорового поголовья телят [6].

Наряду с характеристиками продуктивности, при организации селекционно-племенных мероприятий немаловажно уделять внимание воспроизводительным качествам, так как потери, вызванные бесплодием и яловостью, оказывают серьезное влияние на экономическую составляющую отрасли животноводства [7].

Целенаправленный генетический отбор на получение высокой продуктивности коров приводит к нарушениям гормонального баланса и снижению интенсивности эстрального цикла, что, в свою очередь, способствует снижению плодовитости [17]. Но наследуемость фертильности низкая [9], и, следовательно, эффективность традиционного отбора ограничена [10, 11]. Таким образом, улучшение репродуктивных показателей дойных коров может быть реализовано за счет применения маркер-ассоциированной селекции.

Ген основного фактора роста фибробластов 2 (*FGF2*) экспрессируется на ранних сроках стельности [14]. *FGF2* является геном-кандидатом фертильности

крупного рогатого скота [15] и вовлечен в паракринную передачу сигналов между разными типами клеток в фолликулах яичника [16], эмбриональное развитие плода [12] и летальность эмбрионов [13]. *FGF2* также известен как митогенный, морфогенный и ангиогенный фактор [15].

Некоторые исследователи предполагают, что *FGF2* является ~~источником~~ стимулятором эндометрия для плода на стадии развития эмбриона крупного рогатого скота. Проведенные исследования показали, что *FGF2* является слабым медиатором пролиферации трофэктодермы, но является сильным регулятором продукции IFNT (интерферон-τ) в клетках трофэктодермы и эмбрионах крупного рогатого скота на стадии бластоцисты. IFNT играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в имплантации эмбриона, и в защите зародыша от отторжения материнским организмом [13]. Подобное действие *FGF2* в ~~этом контексте~~ было доказано Khatib и др. (2010) [12].

Цель нашего исследования – выявить взаимосвязь между полиморфизмом SNP11646 (*A* → *G*) в интроне 1 гена *FGF2* (*поменять местами*) и экономически значимыми показателями коров голштинской породы отечественной селекции в Республике Татарстан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования были проведены на коровах голштинской породы СХПК «Племзавод им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан в количестве

270 голов. Образцы крови были отобраны с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА-КЗ (Apexlab, Китай). ДНК из биологического материала выделяли с использованием набора ДНК-Сорб В (АмплиПрайм, Россия), по инструкции, предоставленной производителем.

Полиморфизм гена *FGF2* определяли посредством полимеразной цепной реакции. Амплификацию подготовленной реакционной смеси с праймерами, разработанными X. Wang и соавторами (2008) [18], выполняли на термоциклерах «T-100 Thermal Cycler» и «MyCycler» (Bio-Rad, США). Модифицированный протокол ПЦР-ПДРФ и температурно-временные режимы адаптированы в условиях лаборатории отдела физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН с использованием отечественных реактивов в условиях импортозамещения [3].

Электрофоретическое разделение было выполнено в 2,6 % агарозном геле в присутствии этидиума бромид (10 %). Выявленный полиморфизм визуализирован и задокументирован в системе «Gel&Doc» (Bio-Rad, США).

Частоту встречаемости аллелей и генотипов, соответствие закону генетического равновесия Харди-Вайнберга определяли по методике расчета биометрических данных, предложенной Е.К. Меркурьевой [1]. Значимость различий между наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми частотами генотипов определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2).

Данные о живой массе при проведении контрольных взвешиваний и репродуктивных качествах были взяты из информационно-аналитической системы «СЕЛЭКС. Молочный скот w9.3.0.0.» (АРМ Плино, Россия).

Выход живых телят (ВТ) на 100 коров в год рассчитывали по формуле:

$$ВТ = (365 - СП) / 285 * 100,$$

где 365 – число дней в календарном году;

СП – продолжительность сервис-периода, дней;

285 – средняя продолжительность

стельности, дней.

Коэффициент воспроизводительной способности (КВС) отражает плодовитость маточного поголовья крупного рогатого скота, рассчитан по формуле:

$$КВС = 365 / МОП,$$

где 365 – число дней в календарном году;

МОП – средний межотельный период, дней.

Индекс плодовитости коров (индекс Дохи) определен по следующей формуле:

$$Т = 100 - (К + 2 * МОП),$$

где К – возраст коровы при первом отеле, мес.;

МОП – средний межотельный период, мес.

Коэффициент яловости коров был введен по формуле:

$$К = 1 - В_т / (365 * 100 / (285 + t_{сп})),$$

где $В_т$ – фактический выход телят от 100 коров, гол.;

365 – число дней в календарном году;

285 – средняя продолжительность стельности, дней;

$t_{сп}$ – продолжительность сервис-периода, дней.

Затем мы рассчитали по формуле, рекомендованной А.А. Павловым, потери молока, которые несет стадо по причине яловости:

$$Q_{пм} = У * 0,5 * K_я$$

где $Q_{пм}$ – потери молока от яловости, кг ;

У – удой молока в среднем по стаду за отчетный год, ц;

0,5 – постоянный коэффициент, характеризующий количественное соотношение между показателями выхода молока от неяловых и яловых коров;

$K_я$ – коэффициент яловости коров.

Уровень достоверности различий определен с использованием критерия *t*-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

При осуществлении генотипирования нами были выявлены 3 генотипа гена *FGF2* – AA (19,6 %), AG (42,6 %) и GG (37,8 %). Определены аллели: A – частота встречаемости 0,409 и G – 0,591 [3]. Распределение генотипов по гену *FGF2* в

исследуемой нами популяции крупного рогатого скота (ожидаемых и наблюдаемых), определение степени соответствия показателей теоретически ожидаемого распределения генотипов, проводили согласно закону Харди-Вайнберга и критерия хи-квадрат [5]. По результатам проведенных вычислений изучаемая группа животных находится в генетическом равновесии, в то время как критерий согласия Пирсона, равный $\chi^2 = 3,84$, ниже критического значения ($\chi^2_{крит} = 5,99$). Из чего следует, что вариабельность ожидаемой частоты встречаемости близка к наблюдаемой.

По данным, полученным нами ранее, наибольшая молочная продуктивность была отмечена для коров с генотипом *AG* гена *FGF2*, так, наивысший удой за 305 дней лактации составил 7208,6 кг [2]. Коровы, имеющие генотип *GG* по гену *FGF2*, отличаются высоким содержанием жира в молоке – 3,57 %, но имеют наименьшую молочную. Особи, гомозиготные по *A*-типу гену *FGF2*, выгодно превосходят сверстниц по массовой доле белка в молоке – 3,46 % [2].

Ассоциация экономически значимых показателей с полиморфизмом гена *FGF2* представлена в таблице 1.

Наиболее ранний возраст первого плодотворного осеменения установлен для группы животных с генотипом *AG* гена *FGF2*. Разница по рассматриваемому показателю составила 0,9 месяца при сравнении генотипов *AA* и *GG* (3,8 %), и, при сравнении генотипов *AA* и *AG* – 1,1 месяца (5,0 %; $p < 0,05$).

Максимальная живая масса при первом плодотворном осеменении наблюдалась у полновозрастных коров, имеющих гомозиготный аллель *A* в локусе гена *FGF2* – *RasN I*, – 435,5 кг, что выше, чем у поголовья с генотипом *GG* на 17,7 кг (4,2 %; $p < 0,01$), с генотипом *AG* – на 10,7 кг (2,5 %). Такое же распределение генотипов по живой массе сохраняется при первом отеле – *AA* > *AG* > *GG*. Статистически значимое преобладание в живой массе наблюдается у особей, имеющих генотип *AA*, над животными с гомозиготным генотипом *GG* – 21,5 кг (4,1 %; $p < 0,05$).

Таблица 1 – Экономически значимые показатели

Показатель	Генотип		
	<i>AA</i>	<i>AG</i>	<i>GG</i>
Возраст 1 плодотворного осеменения, мес.	19,0±0,26*	18,1±0,30	18,3±0,31
Живая масса при 1 плодотворном осеменении, кг	435,5±5,9**	424,8±3,8	417,8±3,2
Живая масса при 1 отеле, кг	535,9±8,9*	523,2±4,8	514,4±5,5
Индекс плодовитости Дохи	46,8±0,5	47,3±0,5	46,7±0,5
Выход телят (ВТ)	85,7±2,3	82,5±1,8	85,2±1,6
Коэффициент воспроизводительной способности (КВС)	0,94±0,02	0,95±0,02	0,94±0,01
Яловость, %	4,7±0,06	6,2±0,09***	5,0±0,07
Потери молока, кг	164,2±5,8	217,9±7,0***	171,2±5,5
Потери молока, руб.	5868,5±100,8	7787,8±124,3***	6118,7±111,5

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Выявлено в ходе исследования, что уровень яловости, с высокой степенью достоверности, выше у особей с генотипом *AG* – 6,2 %, что на 1,6 % ($p < 0,001$) больше, в сравнении с генотипом *AA* гена *FGF2*. Индекс плодовитости Дохи, в це-

лом, по изучаемой популяции имеет средний уровень. Немного выше данный показатель для гетерозиготных животных, к тому же, они имеют больший коэффициент воспроизводительной способности. Но следует отметить, что коровы с этим

генотипом отличаются низким выходом телят на 100 коров.

Как следствие, такой уровень яловости приводит к недополучению молока, что ведет к большим экономическим потерям. Потери молока у коров, гетерозиготных по гену *FGF2*, составляют 217,9 кг или 7787,8 рублей, превышая потери молока, наблюдаемые по генотипу *AA* на 32,7 % ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Наибольшей живой массой при первом осеменении и при первом отеле выделяются коровы гомозиготные по аллелю *A* гена *FGF2*. Более раннее первое плодотворное осеменение наблюдается у группы животных с генотипом *AG* гена *FGF2*. Эта же гетерозиготная группа характеризуется высоким уровнем яловости. Наименьший уровень яловости, и как следствие, статистически значимые меньшие потери молока у особей генотипа *AA* гена *FGF2*.

Прослеживается обратная зависимость между высокой молочной продуктивностью и показателями воспроизводительной способности, что отражается на экономической эффективности молочной отрасли скотоводства.

ASSOCIATION OF *FGF2* GENE POLYMORPHISM WITH ECONOMIC TRAITS OF HOLSTEIN COWS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN

Mukhanina E.N.¹ – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0001-9299-2104); **Safina N.Yu.**^{1*} – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0003-1184-3188); **Shakirov Sh.K.**¹ – Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Chief Researcher (ORCID 0000-0002-3362-0463); **Gainutdinova E.R.**¹ – Graduate student, Researcher (ORCID 0000-0002-2970-1500); **Fattakhova Z.F.**² – Candidate of Biological Sciences, Assistant of the Department of Feeding (ORCID 0000-0002-6083-2883)

¹Tatar Research Institute of Agriculture – Subdivision of the “Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian

Academy of Sciences»”, Kazan, Russian Federation

²Federal state budgetary educational institution of higher education “Kazan state academy of veterinary medicine named after N. E. Bauman”, Kazan, Russian Federation

* natysafina@gmail.com

Financing: The article was written within the framework of the state task: Ecological and genetic approaches to the creation and conservation of plant and animal resources, the expansion of their adaptive potential and biodiversity, the development of conservation agrotechnologies in order to increase the sustainability of high-quality products, achieve safety for human health and the environment. Registration number: 122011800138-7.

ABSTRACT

Improving the reproductive functions of dairy cows may be possible through the use of marker-associated breeding. The *FGF2* gene is a candidate gene for bovine fertility, in early pregnancy and affects fetal embryonic development and embryonic mortality. The study of the interaction of the gene of the basic fibroblast growth factor 2 (*FGF2* – SNP11646 [A → G]) and economic indicators was carried out on 270 full-aged cows of Holstein population of indigenous selection of Breeding Farm Integrated Agricultural Production Center of the Republic of Tatarstan. In the observed population, the G allele (0.591) and the AG genotype (42.6%) are the most common, and the genetic balance, according to the Hardy-Weinberg law, is preserved. Pearson's consensus criterion is $\chi^2=3.84$, respectively, the expected distribution of *FGF2* gene alleles in the study group coincides with the observed one. The maximum live weight at the first fruitful insemination was in full-aged cows carrying the homozygous allele *A* at the *FGF2* gene locus – 435.5 kg, which is higher than in livestock with the *GG* genotype – by 17.7 kg (4.2 %; $p < 0.01$). The Doha fertility index for the studied population is average. It was revealed during the study that the level of fer-

tility, with a high degree of reliability, is higher in individuals with the *AG* genotype – 6.2%, for the same group the earliest age of the first fruitful insemination was noted. A high level of maleness leads to milk losses in cows heterozygous for the *FGF2* gene locus, exceeding milk losses observed for the *AA* genotype by 32.7 % ($p < 0.001$). There is an inverse correlation between high milk productivity and reproduction traits of cattle, which affects the economic efficiency of dairy production.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Меркурьева, Е. К. Генетика с основами биометрии / Е. К. Меркурьева, Г. Н. Шангин-Березовский // М.: Колос, 1983. – 400 с.
2. Муханина, Е. Н. Влияние гена основного фактора роста фибробластов (*FGF2*) на молочную продуктивность крупного рогатого скота голштинской породы / Е. Н. Муханина, Н. Ю. Сафина, Ш. К. Шакиров и др. // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 3. – С. 267-274. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.3.267. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54805343>.
3. Муханина, Е. Н. Полиморфизм гена фактора роста фибробластов 2 (*FGF2*) у крупного рогатого скота голштинской породы в условиях Республики Татарстан / Е. Н. Муханина, Н. Ю. Сафина, З. Ф. Фаттахова и др. // Аграрный научный журнал. – 2023. – № 8. – С. 79-82. – DOI 10.28983/asj.y2023i8pp79-82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54354978>.
4. Петухов, В.Л. Ветеринария генетика / В.Л. Петухов, А.И. Жигачев, Г.А. Назарова. – М.: Агропромиздат, 1996 – 384 с.
5. Сафина, Н. Ю. Влияние гена *STAT5A* на молочную продуктивность и репродуктивные качества голштинского скота / Н. Ю. Сафина, З. Ф. Фаттахова, Э. Р. Гайнутдинова и др. // Материалы национальной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой памяти доктора технических наук, профессора Николая Владимировича Бышова. – 2022. – С. 352-357. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50235427>.
6. Сафина, Н. Ю. Экономические потери молока и выручки вследствие яловости коров с разными генотипами гена *TNF-A* / Н. Ю. Сафина, З. Ф. Фаттахова, Э. Р. Гайнутдинова и др. // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2022. – №4. – С. 216-221. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_4_252_216. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49843425>.
7. Юльметьева, Ю. Р. Характеристика воспроизводительной функции коров голштинской породы в зависимости от их генетического потенциала / Ю. Р. Юльметьева, Ф. Ф. Зиннатова, Е. Н. Рачкова и др. // Достижения науки и техники АПК. – 2017. – Т. 31, № 9. – С. 48-51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30462598>.
8. Dobson, H. Why is it getting more difficult to successfully artificially inseminate dairy cows? / H. Dobson, S. L. Walker, M. J. Morris et al. // Animal. – 2007. – V. 2. – P. 1104-1111. – DOI 10.1017/S175173110800236X.
9. Druet, T. Fine mapping of quantitative trait loci affecting female fertility in dairy cattle on BTA03 using a dense single-nucleotide polymorphism map / T. Druet, S. Fritz, M. Boussaha et al. // Genetics. – 2008. – V. 178. – P. 2227-2235. – DOI 10.1534/genetics.107.085035.
10. Guillaume, F. Refinement of two female fertility QTL using alternative phenotypes in French Holstein dairy cattle / F. Guillaume, M. Gautier, S. Ben Jemaa et al. // Animal Genetics. 2007. – V. 38. – P. 72-74. – DOI 10.1111/j.1365-2052.2006.01542.x.
11. Jackson, D. Fibroblast growth factor receptor signaling has a role in lobuloalveolar development of the mammary gland / D. Jackson, J. Bresnick, I. Rosewell et al. // Journal of Cell Science. – 1997. – V. 110. – P. 1261-1268. – DOI 10.1242/jcs.110.11.1261.
12. Khatib, H. Short communication: Validation of in vitro fertility genes in a Holstein bull population / H. Khatib, R. L. Monson, W. Huang et al. // Journal of Dairy Science.

– 2010. – V. 93. – P. 2244-2249. – DOI 10.3168/jds.2009-2805.

13. Martial, J. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy / J. Martial, N. Chene, S. Camous et al. // Reproduction, fertility and development. – 1997. – V. 9. – P. 355-380. – DOI 10.1071/r96083.

14. Michael, D. D. Fibroblast growth factor-2 is expressed by the bovine uterus and stimulates interferon- τ production in bovine trophectoderm / D. D. Michael, I. M. Alvarez O. M. Ocón et al. // Endocrinology. – 2006. – V. 147. – P. 3571-3579. – DOI 10.1210/en.2006-0234.

15. Oikonomou, G. Effect of polymorphisms at the STAT5A and FGF2 gene loci on reproduction, milk yield and lameness of Holstein cows / G. Oikonomou, G. Michailidis, A. Kougioumtzis et al. // Research in Veterinary Science. – 2011. – V. 91. – P. 235-239. – DOI 10.1016/j.rvsc.2011.01.009.

16. Portela, V. M. Expression and function of fibroblast growth factor 18 in the ovarian follicle in cattle / V. M. Portela, M. Machado, Jr. J. Buratini et al. // Biology of Reproduction. – 2010. – V. 83. – P. 339-349. – DOI 10.1095/biolreprod.110.084277.

17. Royal, M. Strategies for reversing the trend towards subfertility in dairy cattle / M. Royal, G. E. Mann, A. P. Flint // The Veterinary Journal. – 2000. – V. 160. – P. 53-60. – DOI 10.1053/tvjl.1999.0450.

18. Wang, X. Association of bovine fibroblast growth factor 2 (FGF2) gene with milk fat and productive life: an example of the ability of the candidate pathway strategy to identify quantitative trait genes / X. Wang, C. Maltecca, R. Tal-Stein et al. // Journal of Dairy Science. – 2008. – V. 91. – P. 2475-2480. – DOI 10.3168/jds.2007-0877.

REFERENCES:

1. Merkureva, E. K. Genetics with the fundamentals of biometrics / E. K. Merkureva, G. N. Shangin-Berezovsky. – Moscow: Kolos. 1983:400. (In Russ.)

2. Mukhanina, E. N. Influence of the gene of the basic fibroblast growth factor (FGF2) on the dairy productivity of Holstein cattle / E.

N. Mukhanina, N. Yu. Safina, Sh. K. Shakirov // International Bulletin of Veterinary Medicine. 2023;3:267–274. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.3.267. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54805343> (In Russ.)

3. Mukhanina, E. N. Polymorphism of the fibroblast growth factor 2 (FGF2) gene in Holstein cattle in the conditions of the Republic of Tatarstan / E. N. Mukhanina, N. Yu. Safina, Z. F. Fattakhova // Agrarian Scientific Journal. 2023;8:79–82. – DOI 10.28983/asj.y2023i8pp79-82. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54354978> (In Russ.)

4. Petukhov, V.L. Veterinary genetics / V.L. Petukhov, A.I. Zhigachev, G.A. Nazarova. – M.: Agropromizdat, 1996 – 384 p. (In Russ.)

5. Safina, N. Yu. The influence of the STAT5A gene on dairy productivity and reproductive qualities of Holstein cattle / N. Yu. Safina, Z. F. Fattakhova, E. R. Gainutdinova // Materials of the national scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of Doctor of Technical Sciences, Professor Nikolai Vladimirovich Byshov. 2022;1:352–357. – DOI 10.28983/asj.y2023i8pp79-82. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54354978> (In Russ.)

6. Safina, N. Yu. Economic losses of milk and deforestation as a result of cow huskiness with different genotypes of the TNF- α gene / N. Yu. Safina, Z. F. Fattakhova, E. R. Gainutdinova // Scientific Notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine. 2022;4:216–221. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_4_252_216. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49843425> (In Russ.)

7. Yulmetyeva, Yu. R. Characteristics of the reproductive function of Holstein cows depending on their genetic potential / Yu. R. Yulmetyeva, F. F. Zinnatova, E. N. Rachkova // Achievements of Science and Technology of AIC. 2017;31(9):48–51. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30462598> (In Russ.)

8. Dobson, H. Why is it getting more difficult to successfully artificially inseminate dairy

- cows? / H. Dobson, S. L. Walker, M. J. Morris // *Animal*.2007;2:1104–1111. – DOI 10.1017/S175173110800236X
- 9.Druet, T. Fine mapping of quantitative trait loci affecting female fertility in dairy cattle on BTA03 using a dense single-nucleotide polymorphism map / T. Druet, S. Fritz, M. Boussaha // *Genetics*.2008;178:2227–2235. – DOI 10.1534/genetics.107.085035.
- 10.Guillaume, F. Refinement of two female fertility QTL using alternative phenotypes in French Holstein dairy cattle / F. Guillaume, M. Gautier, S. Ben Jemaa // *Animal Genetics*.2007;38:72–74. – DOI 10.1111/j.1365-2052.2006.01542.x.
- 11.Jackson, D. Fibroblast growth factor receptor signaling has a role in lobuloalveolar development of the mammary gland / D. Jackson, J. Bresnick, I. Rosewell // *Journal of Cell Science*.1997;110:1261–1268. – DOI 10.1242/jcs.110.11.1261.
- 12.Khatib, H. Short communication: Validation of in vitro fertility genes in a Holstein bull population / H. Khatib, R. L. Monson, W. Huang // *Journal of Dairy Science*.2010;93:2244–2249. – DOI 10.3168/jds.2009-2805.
- 13.Martial, J. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy / J. Martial, N. Chene, S. Camous // *Reproduction, fertility and development*.1997;9:355–380. – DOI 10.1071/r96083.
- 14.Michael, D. D. Fibroblast growth factor-2 is expressed by the bovine uterus and stimulates interferon- τ production in bovine trophectoderm / D. D. Michael, I. M. Alvarez, O. M. Ocón // *Endocrinology*. 2006; 147:3571–3579. – DOI 10.1210/en.2006-0234.
- 15.Oikonomou, G. Effect of polymorphisms at the STAT5A and FGF2 gene loci on reproduction, milk yield and lameness of Holstein cows / G. Oikonomou, G. Michailidis, A. Kougioumtzis // *Research in Veterinary Science*.2011;91:235–239. – DOI 10.1016/j.rvsc.2011.01.009.
- 16.Portela, V. M. Expression and function of fibroblast growth factor 18 in the ovarian follicle in cattle / V. M. Portela, M. Machado, Jr. J Buratini // *Biology of Reproduction*.2010;83:339–349. – DOI 10.1095/biolreprod.110.084277.
- 17.Royal, M. Strategies for reversing the trend towards subfertility in dairy cattle / M. Royal, G. E. Mann, A. P. Flint // *The Veterinary Journal*.2000;160:53–60. – DOI 10.1053/tvj.1999.0450.
- 18.Wang, X. Association of bovine fibroblast growth factor 2 (FGF2) gene with milk fat and productive life: an example of the ability of the candidate pathway strategy to identify quantitative trait genes / X. Wang, C. Maltecca, R. Tal-Stein // *Journal of Dairy Science*.2008;91:2475–2480. – DOI 10.3168/jds.2007-0877.