

УДК: 636.034:636.082

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.307

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *APAF1* И ЕГО АССОЦИИИ С ХОЗЯЙСТВЕННО-ПОЛЕЗНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ГОЛШТИНСКОГО СКОТА

Сафина Н.Ю.^{1*} – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0003-1184-3188); Муханина Е.Н.¹ – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-9299-2104); 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. кафедры кормления (ORCID 0000-0002-6083-2883).

¹Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства
ФИЦ КазНИЦ РАН

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

*natysafina@gmail.com

Ключевые слова: летальный ген, аллель, полиморфизм, HH1, *APAF1*, эмбриональная смертность, воспроизводство, удой, жир, белок

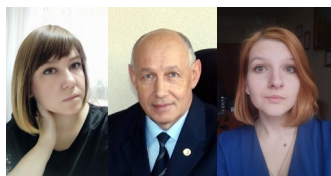
Key words: lethal gene, allele, polymorphism, HH1, *APAF1*, embryonic mortality, reproduction, yield, fat, protein

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: 05.06.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

Снижение репродуктивной способности коров приводит к убыткам в молочном животноводстве, так как уменьшается производство молока из-за отсутствия лактационного периода у коров. Гаплотип HH1, отвечает за мутацию белка апоптотического протеаза-активирующего фактора 1 (*APAF1*), в результате которой укорачивается его структура, в результате чего снижается оплодотворяемость, увеличивается количество эмбриональной смертности и аборт у голштинского молочного скота. Для исследования полиморфизма гена *APAF1* (SNP p.Q579X [c.1741C>T]) и его ассоциаций с хозяйственно-полезными признаками были использованы данные и ДНК 254 коров голштинской породы отечественной селекции в СХПК «племенной завод им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан. В результате в локусе гена *APAF1* – *BstC8 I* крупного рогатого скота были идентифицированы 2 аллеля (*Q* и *X*), и 2 генотипа (*QQ* и *QX*). Установлено,

что доминирующее поголовье представлено носителями гомозиготного генотипа *QQ* гена *APAF1* – 98,0 %, а частота аллеля *Q* достигла 0,990. Процент животных *QX*-типа минимален – 2,0% от всего числа коров, подвергнутых исследованию, вследствие чего встречаемость аллеля *X* составила всего 0,010. Оценка влияния полиморфизма гена *APAF1* на экономически значимые признаки показала, что в зависимости от генотипа статистически достоверно варьируют такие показатели воспроизводства, как возраст первого плодотворного осеменения, продолжительность сухостойного периода и индекс плодовитости Дохи. Анализ признаков молочной продуктивности указывает на то, что коровы с генотипом *QQ* в значительной степени превосходят особей с генотипом *QX* по всем сравниваемым позициям, за исключением содержания массовой доли жира. Путем отбора с использованием генетического маркирования можно уменьшить ущерб животноводческим фермам за счет снижения частоты носителей летальных аллелей в родительском поколении.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Фертильность у крупного рогатого скота, является важнейшим признаком, который определяет стабильное воспроизводство потомства. Снижение репродуктивной способности коров приводит к убыткам в молочном животноводстве, так как уменьшается производство молока из-за отсутствия лактационного периода у коров. Также появляется необходимость замены животных для поддержания размера стада (обновление стада). Репродуктивные способности коров вместе с продуктивными качествами являются одинаково важными для молочного скотоводства. С помощью генетических и геномных исследований летальные аллели в рецессивном виде могут быть обнаружены в гаплотипах, которые распространены в популяции, но никогда не встречаются гомозиготными у живых животных.

Гаплотип HH1, идентифицированный посредством генотипирования SNP высокой плотности [13], расположенный в пределах хромосомы 5 (BTA5, NC_037332.1 (62782018..62871543), отвечает за мутацию белка апоптотического протеаза-активирующего фактора 1, в результате которой укорачивается его структура. В работе Р.М. VanRaden с соавт. (2011) сообщается, что у носителей HH1 снижается оплодотворяемость и увеличивается количество абортосов у голштинского молочного скота. Известно, что гаплотип HH1 произошел от одного быка-производителя, родившегося более 50 лет назад [14]. Впоследствии этот гаплотип HH1, переносимый быком, был

идентифицирован как нонсенс-мутация в гене (*APAF1*), что является аутосомно-рецессивной мутацией, характеризующейся заменой цитозина (C) на тимин (T) в положении p.Q579X(c.1741C>T) в гене *APAF1* на хромосоме 5 (BTA5). Эта замена приводит к образованию стоп-кодона или терминирующего кодона, усекающего 670 аминокислот (53,7%) из 1248 аминокислот, составляющих белок. Ген *APAF1* является важной молекулой в цитохром-с-опосредованном каскаде апоптоза и напрямую участвует в нарушении развития плода и нейродегенеративных заболеваниях. Эта мутация стала причиной примерно 525 000 самопроизвольных абортосов во всем мире в период с 1962 до 2016 гг., что принесло животноводческой отрасли примерно 420 миллионов долларов убытков [5, 9]. По данным из зарубежных источников мутация в гене *APAF1* вызывает гибель эмбриона и плода в возрасте 60–200 дней, а также к снижению частоты зачатия и низкому коэффициенту рождаемости [6, 11]. Н.А. Adams с соавт. (2016) было обнаружено, что эмбрионы с этим гомозиготным нокаутированным геном, умирают к 16,5 дням развития. Мутация в гене *APAF1* – единственная мутация, связанная с гаплотипом голштинского скота (HH1), в отношении которой исследователи оценили негативный экономический эффект, оказываемый на молочную продуктивность и плодовитость животных [5].

Сведения об ассоциации полиморфных вариантов гена *APAF1* с молочной продуктивностью коров, представленные

в работе по изучению голштинской и голштинизированных пород скота, свидетельствуют о превосходстве по удою дочерей, полученных от быков, свободных от мутаций в генотипе [4].

Целью исследования являлось изучение полиморфизма гена *APAF1* и его ассоциаций с хозяйственно-полезными признаками в татарстанской популяции голштинского скота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В исследовании использовался биологический материал 254 гол. коров голштинской породы отечественной селекции СХПК «племенной завод им. Ленина» Атинского района Республики Татарстан. Данные о воспроизводстве и продуктивности животных за первую лактацию были получены из ИАС «СЕЛЭКС. Молочный скот» (АРМ «Плино», Россия). Результаты анализа качественного состава молока являлись средними за 4 сезона по итогам контрольных доек, проводимых в хозяйстве. ДНК-тестирование проводилось методом ПЦР-ПДРФ [2] с применением праймеров (Евроген, Россия) и эндонуклеазы рестрикции *BstC8 I* (СибЭнзим, Россия) в адаптированных температурно-временных режимах [3] на оборудовании «T100 ThermalCycler» (BIO-RAD, США), установленном в отделе физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН.

Генетическое равновесие в популяции оценивалось согласно закону Харди-Вайнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона. Обработка данных производилась методом вариационной статистики и биометрии в генетике [1] на ПК.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Визуализация и документирование фрагментов в программе Gel&Doc Go (BIO-RAD, США), полученных в ходе ПЦР-ПДРФ анализа, позволили установить присутствие 2-х аллелей – *Q* и *X* и 2-х генотипов – *QQ* и *QX* гена *APAF1* в исследуемой популяции (табл. 1).

В разрезе полиморфизма гена наблюдается многократное преобладание «нормального» аллеля над «мутантным». Ввиду того, что эмбрионы, имеющие аллельное сочетание *XX* в генотипе, гибнут внутриутробно, в природе их не существует.

В ходе генотипирования было установлено, что доминирующее поголовье представлено носителями гомозиготного генотипа *QQ* гена *APAF1* – 98,0 %, а частота аллеля *Q* достигла 0,990. Процент животных *QX*-типа минимален – 2,0% от всего числа коров, подвергнутых исследованию, вследствие чего встречаемость аллеля *X* составила всего 0,010.

В результате оценки вариабельности наблюдаемого и ожидаемого распределения идентифицированных аллелей и генотипов гена *APAF1* коров голштинской породы расчетным методом с помощью критерия хи-квадрат Пирсона установлено, что исследуемая популяция находится в генетическом равновесии согласно закону Харди-Вайнберга.

В исследовании на выявление полиморфизма гена *APAF1*, как летального гена, вызывающего аборт у голштинского молочного скота, проведенном ранее, была установлена частота встречаемости аллелей *Q* и *X* – 0,988 и 0,012; генотипов *QQ* и *QX* – 97,5 и 2,5 % соответственно [3]. W. Park с соавт. (2023) в сво-

Таблица 1 – Частота встречаемости аллелей и генотипов гена *APAF1*

N	Генотипы						Аллели		χ^2
	n	%	n	%	n	%			
254	<i>QQ</i>		<i>QX</i>		<i>XX</i>		<i>Q</i>	<i>X</i>	0,03
	249	98,0	5	2,0	0	0,0	0,990	0,010	
	249	98,0	5	2,0	0	0,0			

ей работе среди 1142 молочных коров голштинской породы, имеющих аборт, вызванные гаплотипом HH1, выявили: 1108 доминантно-гомозиготных (нормальные) и 30 гетерозиготных (носители) особей [9]. В казахстанской популяции доля гетерозиготных коров составила 3,6 % от тестируемого поголовья [11]. У помесного голштинского скота Гир в Индии частота встречаемости гетерозиготного генотипа по гену *APAF1* была на уровне 0,27 и 0,03 % соответственно, а в породах Джерси, Канкрей, Сахивал и Тхарпаркар 100% особей имели гомозиготный тип [12]. Исследование российского черно-пестрого скота показало наличие 2,96 % дефектного генотипа у животных [8]. По результатам детекции голштинской и голштинизированной черно-пестрой пород частота встречаемости мутантных аллелей в гене *APAF1* среди быков-производителей в среднем составила 2,04%, а в выборке коров доля скрытых носителей – 3,65 % [4]. В исследовании племенного поголовья скота, проведенного разработчиками используемой нами тест-системы, выявлены скрытые носители HH1 (генотип *QX* гена *APAF1*), – 23 быков и 16 коров, что соответствует частотам встречаемости 3,9 и 5,9 % [2]. HH1 показал частоту 1,6 % среди французской популяции крупного рогатого скота голштинской породы [7].

Из животных, прошедших ДНК-диагностику, были сформированы выборки согласно установленному генотипу и оценены по показателям фертильности и продуктивным качествам (табл. 2).

Как показывают исследования, первотелки с генотипом *QX* имеют более поздний возраст первого плодотворного осеменения – на 1,9 мес. (9,4 %; $p < 0,05$), чем у особей с генотипом *QQ*. При этом статистически значимого различия по показателю живой массы на этот момент между группами с разными генотипами гена *APAF1* не установлено.

Не выявлено достоверной разницы в продолжительности межотельного и сервис-периодов. Однако наблюдается обратная зависимость протяженности этих

показателей в зависимости от генотипа: коровы с генотипом *QQ* имеют более продолжительный сервис-период, но характеризуются меньшим количеством дней в межотельном, а у особей с генотипом *QX* – противоположная тенденция.

По сухостойному периоду статистически значимое удлинение установлено у особей с генотипами *QQ* (11,5%; $p < 0,05$).

Судя по низкому уровню индекса плодовитости коров, введенному Дохи, не все животные имеют возраст первого отела и продолжительность межотельного периода в диапазоне физиологических норм. Достоверно значимое различие по этому показателю зафиксировано между животными с генотипами гена *APAF1* *QQ* и *QX* – 2,4 ед. (5,1 %; $p < 0,05$).

Все исследуемое маточное поголовье характеризуется относительно невысоким (удовлетворительным) коэффициентом воспроизводительной способности 0,92–0,94, при оптимальном значении 1,0 и более.

Так как воспроизводительные качества и показатели молочной продуктивности часто находятся в обратной зависимости [10], изучать эти признаки следует в совокупности. Коровы были оценены в разрезе полиморфизма гена *APAF1* по удою за первую стандартную лактацию, её устойчивости, коэффициенту молочности, качественному составу молока, выходу молочного жира и белка, а также по содержанию соматических клеток в продуцируемом молоке (табл. 3).

Достоверная разница в превосходстве удою за стандартную лактацию (305 дн.) наблюдалась у особей с генотипами *QQ* гена *APAF1*, на 302,4 кг (4,3%; $p < 0,01$) превосходящая средний результат сверстниц с генотипами *QX*. Разница 108,2 кг (8,1%; $p < 0,01$) установлена между группами с генотипами *QQ* и *QX* гена *APAF1* по коэффициенту молочности, демонстрирующему, сколько выдоенного молока (кг) приходится на 100 кг живой массы лактирующей коровы. Зафиксирован высокий коэффициент устойчивости лактации у первотелок с генотипами *QQ*. В

разреже генотипов *QQ* и *QX* гена *APAF1* снижение устойчивости лактации от группы к группе составило 6,3 % ($p < 0,05$).

Статистически значимое ($p < 0,05$) большее содержание массовой доли жира в молоке опытных коров различных генотипов установлено у животных-носителей *QX* генотипов, различие между ними и особями с генотипом *QQ* составило 0,11 абс.%. Анализ ассоциации полиморфизма гена *APAF1* на качественный состав молока показал высокое влияние на содержание массовой доли белка ($p < 0,001$) коров с генотипами *QQ*, опережающих по этому показателю сверстниц с гетерозиготным генотипом *QX*, на 0,16 абс.%. Статистически значимым ($p < 0,05$) повышенным выходом молочного белка (кг) характеризуются коровы-первотелки

с генотипами *APAF1 QQ*, чей показатель был выше на 20,9 кг (8,8%), чем у сверстниц с иным генотипом. По сумме молочного белка и жира по гену *APAF1* выявлено её достоверное преимущество ($p < 0,05$) у коров с генотипом *QQ*, по отношению к особям генотипа *QX* на 24,2 кг.

Следует отметить, что уровень содержания соматических клеток в молоке коров-первотелок не получил статистически значимую разницу между особями различных генотипов, но находился в пределах допустимой физиологической нормы (менее 300 тыс.кл./см³).

Продуктивное долголетие, или срок хозяйственного использования коров-носителей различных полиморфных вариантов гена *APAF1*, варьировал в зависимости от генотипа животных и составил для *QQ* – 2,86, а для *QX* – 2,33 лактации.

Таблица 2 – Показатели воспроизводительной способности коров разных генотипов гена *APAF1*

Показатель	Генотипы	
	<i>QQ</i>	<i>QX</i>
Возраст 1 плод. осеменения, мес.	18,3±0,18	20,2±0,90*
Живая масса при 1 плод. осеменении, кг	424,5±2,4	420,6±13,8
Сервис-период, дни	127,9±4,5	115,5±9,8
Межотельный период, дни	390,3±5,1	397,7±16,6
Сухостойный период, дни	55,6±1,1	62,8±2,6*
Индекс плодовитости Дохи	46,7±0,3*	44,3±1,2
Коэффициент воспроизводительной способности	0,94±0,01	0,92±0,08

* – $p < 0,05$

Таблица 3 – Показатели молочной продуктивности и качественного состава молока коров разных генотипов гена *APAF1*

Показатель	Генотипы	
	<i>QQ</i>	<i>QX</i>
Удой за 305 дней лактации, кг	6971,8±76,8**	6669,4±50,6
Коэффициент молочности	1334,8±5,2**	1226,6±37,2
Коэффициент устойчивости лактации	99,1±0,9*	92,8±2,9
Массовая доля жира, %	3,50±0,02	3,61±0,05*
Массовая доля белка, %	3,40±0,02***	3,24±0,04
Выход жира, кг	244,0±7,5	240,8±9,1
Выход белка, кг	237,0±6,2*	216,1±7,9
Сумма молочного жира и белка, кг	481,1±9,2*	456,9±8,1
Соматические клетки, тыс./см ³	255,3±15,5	223,0±14,7

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Это исследование было направлено на выявление взаимосвязи полиморфных вариантов гена *APAF1* (гаплотип фертильности голштинского скота HH1) с показателями воспроизводительных качеств, молочный продуктивности и качественного состава молока крупного рогатого скота. С этой целью были протестированы коровы голштинской породы Республики Татарстан. В ходе исследования было установлено, что популяция полиморфна и находится в генетическом равновесии. Оценка влияния полиморфизма гена *APAF1* на экономически значимые признаки показала, что в зависимости от генотипа статистически достоверно варьируют такие показатели воспроизводства, как возраст первого плодотворного осеменения, продолжительность сухостойного периода и индекс плодовитости Дохи. Анализ признаков молочной продуктивности указывает на то, что коровы с генотипом *QQ* в значительной степени превосходят особей с генотипом *QX* по всем сравниваемым позициям, за исключением содержания массовой доли жира.

В заключении, мы считаем, что путем отбора с использованием генетического маркирования, можно уменьшить ущерб животноводческим фермам за счет снижения частоты носителей летальных аллелей в родительском поколении.

IDENTIFICATION OF GENETIC POLYMORPHISM OF THE *APAF1* GENE AND ITS ASSOCIATION OF WITH ECONOMIC TRAITS OF HOLSTEIN CATTLE

Safina N.Yu.¹ – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0003-1184-3188); **Mukhanina E.N.**¹ – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0001-9299-2104); **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, Department Assistant (ORCID 0000-0002-6083-2883)

¹ Tatar Scientific Research Institute of Agriculture “Kazan Scientific Center of Russia Academy of Sciences”

² Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman

*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

A decrease in the reproductive ability of cows leads to losses in dairy farming, as dairy production decreases due to the lack of a lactation period in cows. Haplotype HH1 is responsible for a mutation in the protein apoptotic protease-activating factor 1 (*APAF1*), as a result of which its structure is shortened, resulting in a decrease in fertility, an increase in the number of embryonic mortality and abortions in Holstein dairy cattle. To study the polymorphism of the *APAF1* gene (SNP p.Q579X [c.1741C>T]) and its associations with economically traits, we used data and DNA from 254 cows of Holstein population of indigenous selection of Breeding Farm Integrated Agricultural Production Center of the Republic of Tatarstan. As a result, 2 alleles (*Q* and *X*) and 2 genotypes (*QQ* and *QX*) were identified in the *APAF1* – *BstC8 I* gene locus in cattle. It was established that the dominant population is represented by carriers of the homozygous *QQ* genotype of the *APAF1* gene - 98.0 %, and the frequency of the *Q* allele reached 0.990. The percentage of *QX*-type animals is minimal - 2.0 % of the total number of cows subjected to the study, as a result of which the occurrence of the *X* allele was only 0.010. An assessment of the influence of *APAF1* gene polymorphism on economically

significant traits showed that, depending on the genotype, such reproduction traits as the age of the first fertile insemination, the duration of the dry period and the Doha fertility index vary statistically significantly. Analysis of dairy productivity traits that cows with the *QQ* genotype are significantly superior to individuals with the *QX* genotype in all compared positions, with the exception of the content of the mass fraction of fat. Through selection using genetic marking, damage to livestock farms can be reduced by reducing the frequency of carriers of lethal alleles in the parent generation. This research was supported by FASO Russia project, registration number 122011800138-7.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Меркурьева Е.К. Генетика с основами биометрии / Е.К. Меркурьева, Г.Н. Шангин-Березовский // М.: Колос, 1983. – 400 с.
2. Патент на изобретение RU 2614117 C1 Опубликовано 22.03.2017 Бюл. № 9. Заявка № 2016108132, от 09.03.2016 «Способ определения полиморфизма APAF1, ассоциированного с гаплотипом фертильности голштинского скота HH1» / Зновьева Н.А., Гладырь Е.А., Костюнина О.В. Романенкова О.С.
3. Сафина Н.Ю. Идентификация полиморфизма гена APAF1 у голштинского скота / Н.Ю. Сафина, З.Ф. Фаттахова, Э.Р. Гайнутдинова и др. // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – №2. – С. 134-139.
4. Романенкова О.С. Исследование полиморфизмов в генах APAF1, SMC2 и GART, ассоциированных с гаплотипами фертильности HH1, HH3 и HH4 голштинского и голштинизированного крупного рогатого скота: специальность 03.02.07 "Генетика": автореф. дисс. канд. биол. наук / Романенкова Ольга Сергеевна. – п. Дубровицы Московской обл., 2016. – 22 с.
5. Adams H.A. Identification of a nonsense mutation in APAF1 that is likely causal for a decrease in reproductive efficiency in Holstein dairy cattle / H.A. Adams, T.S. Sonstegard, P.M. VanRaden et al. // Journal of Dairy Science. 2016. vol. 99. P 6693–6701. DOI: 10.3168/jds.2015-10517
6. Albertino L.G. Frequência alélica da mutação APAF1 em Bovinos da raça holandesa (Holstein-Friesian) no Brasil: Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Faculdade de Veterinária e Zootecnia / L.G. Albertino. – Botucatu, São Paulo, 2021. – 35 p.
7. Hozé C. Short communication: A splice site mutation in CENPU is associated with recessive embryonic lethality in Holstein cattle / C. Hozé, C. Escoufflaire, M. Mesbah-Uddin et al. // J. Dairy Sci. – 2020. – Vol. 103(1). – P. 607–612. DOI: 10.3168/jds.2019-17056
8. Khatib A. The distribution of lethal Holstein haplotypes affecting female fertility among the Russian black-and-white cattle / A. Khatib, E. Prokhortchouk, A. M. Mazur // EurAsian Journal of BioSciences. – 2020. – Vol. 14, No. 2. – P. 2545-2552.
9. Park W. Case report: Investigation of genetic mutations in a case of schistosomus reflexus in a Holstein dairy cattle fetus in Korea / W. Park, H.-H. Chai, D. Lim et al. // Front. Vet. Sci. – 2023. – Vol. 10:1238544.
10. Safina N.Yu. Association of Coenzyme Q9 (COQ9) Gene Polymorphism with Traits of Reproductive Qualities of Holstein Cows / N.Yu. Safina, Z.F. Fattakhova, E.R. Gaynutdinova, Sh.K. Shakirov // Russian Agricultural Sciences. – 2023. – Vol. 49, No. 4. – P. 430-434.
11. Shormanova M. Development of alternative diagnosis of HH1, HH3, HH5 and HCD fertility haplotypes and subfertility syndrome in cattle / M. Shormanova, A. Makhmutov, A. Shormanova et al. // Reprod Dom Anim. – 2024. – 59:e14533.
12. Sudhakar A. Role of genetic introgression in introducing mutant alleles in Bos indicus cattle and prevalence of lethal genetic disorders in Bos taurus × Bos indicus and Bos indicus cattle in India / A. Sudhakar, Nilesh Nayee, Sujit Saha et al. // Tropical Animal Health and Production. – 2023. – 55:399.
13. VanRaden P.M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P.M. VanRaden, K.M. Olson, D.J. Null et al. // Journal of

Dairy Science. – 2011a. – Vol. 94. – P. 6153–6161 DOI: 10.3168/jds.2011-4624
14. VanRaden P.M. Reporting of Haplotypes with Recessive Effects on Fertility / P.M. VanRaden, D.J. Null, K.M. Olson et al. // Proceedings of the 2011 Interbull meeting. – 2011b. – No 44. – P. 117-121.

REFERENCES

1. Merkureva E.K., Shangin-Berezovsky G.N. Genetics with the fundamentals of biometrics Moscow: Kolos. 1983. 400. [In Russ.]
2. Zinoveva N.A., Gladyr E.A., Kostyunina O.V., Romanenkova O.S. Patent RU 2614117 C1 Method for APAF1 polymorphism determination, associated with Holstein cattle hh1 fertility haplotype. Published 03.22.2017 Bulletin. No. 9. Application No. 2016108132, dated 03.09.2016. [In Russ.]
3. Safina N.Yu., Fattakhova Z.F., Gaynutdinova E.R., Shakrov Sh.K. Identification of polymorphism in APAF1 gene in Holstein cattle / N.Yu. Safina, et al. // International Journal of Veterinary Medicine, 2022. 2:134–139.
4. Romanenkova O.S. Study of polymorphisms in the APAF1, SMC2 and GART genes associated with the fertility haplotypes HH1, HH3 and HH4 of Holstein and Holsteinized cattle: specialty 03.02.07 "Genetics": author's abstract. diss. Ph.D. biol. Sciences // Dubrovitsy, Moscow region, 2016. 22.
5. Adams H.A., Sonstegard T.S., VanRaden P.M., Null D.J., Van Tassell C.P., Larkin D.M., Lewin H.A. Identification of a nonsense mutation in APAF1 that is likely causal for a decrease in reproductive efficiency in Holstein dairy cattle // Journal of Dairy Science. 2016. 99:6693–6701.
6. Albertino L.G. Frequência alélica da mutação APAF1 em Bovinos da raça holandesa (Holstein-Friesian) no Brasil: Dissertação (mestrado). Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Faculdade de Veterinária e Zootecnia // Botucatu, São Paulo, 2021. 35.
7. Hozé C., Escoufflaire C., Mesbah-Uddin M., Barbat A., Boussaha M., Deloche M.C., Boichard D., Fritz S., Capitan A. Short com-

munication: A splice site mutation in CEN-PU is associated with recessive embryonic lethality in Holstein cattle // J Dairy Sci. 2020. 103(1):607-612. 8. Khatib A., Prokhortchouk E., Mazur A.M. The distribution of lethal Holstein haplotypes affecting female fertility among the Russian black-and-white cattle // EurAsian Journal of BioSciences. 2020. 14(2):2545-2552.
9. Park W., Chai H.H., Lim D., Dang C., Lee J., Kim J., Jeong H., Lee T., Lee K.C., Lee K. Case report: Investigation of genetic mutations in a case of schistosomus reflexus in a Holstein dairy cattle fetus in Korea // Front Vet Sci. 2023. 10:1238544. DOI: 10.3389/fvets.2023.1238544
10. Safina N.Yu., Fattakhova Z.F., Gaynutdinova E.R., Shakirov Sh.K. Association of Coenzyme Q9 (COQ9) Gene Polymorphism with Traits of Reproductive Qualities of Holstein Cows // Russian Agricultural Sciences. 2023. 49(4):430-434. DOI 10.3103/S1068367423040146.
11. Shormanova M., Makhmutov A., Shormanova A., Muslimova Z., Ussenbekov Y. Development of alternative diagnosis of HH1, HH3, HH5 and HCD fertility haplotypes and subfertility syndrome in cattle // Reprod Domest Anim. 2024. 59(1):e14533. DOI: 10.1111/rda.14533
12. Sudhakar A., Nayee N., Saha S., Donthula S.K., Poojara H.V., Gohil T., Patel A.C., Maurya B.K. Role of genetic introgression in introducing mutant alleles in Bos indicus cattle and prevalence of lethal genetic disorders in Bos taurus × Bos indicus and Bos indicus cattle in India // Tropical Animal Health and Production. 2023. 55:399. DOI: 10.1007/s11250-023-03798-8
13. VanRaden P.M., Olson K.M., Null D.J., Hutchison J.L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // Journal of Dairy Science. 2011a. 94:6153–6161 DOI: 10.3168/jds.2011-4624
14. VanRaden P.M., Olson K.M., Null D.J., Hutchison J.L. Reporting of Haplotypes with Recessive Effects on Fertility // Proceedings of the 2011 Interbull meeting. 2011b. 44:117-121.