

УДК: 636.082.12 : 636.2.034 : 575.162 : 619 : 611.69
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.473

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ГОЛШТИНСКОЙ ПОРОДЫ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНУ *STAT3*

Чаицкая К.Д.* – канд. ветеринар. наук, доц. каф. внутренних незаразных болезней, хирургии и акушерства (ORCID 0000-0003-3282-4779); **Чаицкий А.А.** – канд. биол. наук, преп. каф. частной зоотехнии, разведения и генетики (ORCID 0000-0002-5853-3809); **Королев А.А.** – канд. с.-х. наук, зав. региональным информационно-селекционным центром (ORCID 0000-0003-1561-5449); **Кочуева Н.А.** – д-р биол. наук, проф. каф. внутренних незаразных болезней, хирургии и акушерства (ORCID 0000-0002-6637-4924); **Щеголев П.О.** – канд. с.-х. наук, селекционер-зоотехник регионального информационно-селекционного центра (ORCID 0000-0003-3552-8457); **Дуркина В.А.** – лаборант лаборатории генетики и ДНК технологий (ORCID 0009-0006-8530-6202), **Протасова Е.М.** – асп. 2-го года очной формы обучения по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (ORCID 0009-0003-8133-5071).

ФГБОУ ВО «Костромская государственная сельскохозяйственная академия»

* kseniyasabetova@mail.ru

Ключевые слова: ген *STAT3*, сигнальный белок и активатор транскрипции 3, коровы, молочная железа.

Key words: *STAT3* gene, signal transducer and activator of transcription 3, cows, mammary gland.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00199, <https://rscf.ru/project/24-26-00199/>.

Поступила: 01.06.2025

Принята к публикации: 26.08.2025

Опубликована онлайн: 15.09.2025



РЕФЕРАТ

Ген *STAT3* кодирует цитоплазматический белок преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (*STAT3*). На данный момент на основании преимущественно зарубежных полногеномных исследований существуют сведения об ассоциации гена с энергетическим обменом, линейными размерами и живой массой, однако они проводились в основном на лабораторных животных и человеке, а на крупном рогатом скоте подобных сведений пока недостаточно. Цель работы: изучить морфофункциональные параметры молочной железы крупного рогатого скота голштинской породы разных генотипов по гену *STAT3*. Работа выполнена в 2024-2025 гг. на коровах голштинской породы (n=26) ООО «Сущево» Костромской области. У животных выборки проводили оценку морфофункциональных параметров молочной железы, определяли количество соматических клеток (КСК) в молоке и генотип по гену *STAT3*. В результате исследований было установлено, что наибольшей частотой обладал гетерозиготный генотип *STAT3*^{CT} (0,538). У животных генотипа *STAT3*^{CC}

регистровали клиническую форму катарального мастита с КСК более 800 тыс. кл/мл. Также у особей генотипа *STAT3^{CC}* отмечали наиболее оптимальные показатели морфофункциональных параметров молочной железы. При этом в результате анализа модели «случай-контроль» определяли статистически значимый шанс возникновения мастита у носителей аллеля *STAT3^C* в 5,6 раз по сравнению с носительницами аллеля *STAT3^T*. Это следует учитывать при разведении животных и обращать внимание на их содержание. В качестве подкрепления гипотезы и повышения объективности предлагаемых выводов требуется увеличение поголовья животных выборки, изучение данных тенденций в рамках других популяций крупного рогатого скота.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Важную роль в передаче внутрь клетки сигналов из окружающей среды играет семейство белков *STAT* (*signal transducer and activator of transcription*), включающее у млекопитающих семь факторов транскрипции (*STAT1*, *STAT2*, *STAT3*, *STAT4*, *STAT5A*, *STAT5B* и *STAT6*) [1].

Преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (*STAT3*) представляет собой цитоплазматический белок, экспрессирующийся во многих тканях. Более 20 лет назад *STAT3* был открыт как фактор, который играет решающую роль в стимуляции медиаторов врожденного иммунитета в печени. Этот фактор был отнесен к семейству факторов *STAT* на основании структурного родства и схожести биологических функций и обозначен как *STAT3*. Активация *STAT3* происходит в ответ на стимуляцию клеток различными цитокинами и факторами роста [2].

У белка *STAT3* были идентифицированы различные изоформы (*STAT3 α* , *STAT3 β* , *STAT3 γ* , *STAT3 δ*), которые определяют его плеiotропные биологические функции [3, 4]. *STAT3 α* опосредует провоспалительный ответ цитокина *IL-6*, *STAT3 β* подавляет синтез провоспалительных цитокинов (*IL-6* и *TNF- α*) и активирует экспрессию некоторых противовоспалительных генов, а другие изоформы пока не изучены [5].

Различные цитокины и факторы роста фосфорилируют *STAT3* и перемещают активированный белок в ядро клетки, где он действует как фактор транскрипции [6, 7]. Ацетилирование, деацетилирование и дефосфорилирование *STAT3* приводит к нарушению метаболизма и иногда к патологиям [8-11]. В гипоталамусе *STAT3*

имеет важное значение для опосредованной лептином регуляции энергетического метаболизма [12], о чем свидетельствует тот факт, что его делеция мешает нормальному гомеостазу массы тела и метаболизму глюкозы [13]. Более того, исследования на мышах показали, что нокаут гена *STAT3* сопровождается термической дисрегуляцией и в итоге приводит к ожирению и диабету [14].

На данный момент исследования ассоциации гена с энергетическим обменом, линейными размерами и живой массой животных проводились в основном на лабораторных животных и человеке, а на крупном рогатом скоте подобных сведений недостаточно. Однако есть данные, что у коров полиморфизм гена *STAT3* напрямую влияет на морфометрические параметры тела, а также площадь поперечного среза длиннейшей мышцы спины и толщину подкожного жира [15-19].

Так, китайскими учеными было установлено пять однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): *SNP1-304A>C*, *SNP2-285G>A*, *SNP3-209A>C*, *SNP4-203A>G* и *SNP5-188T>C*, которые значимо ассоциировались с размерами тела животных ($P<0,05$) [20].

Некоторыми исследователями показаны связи полиморфизмов *STAT3* с репродуктивной функцией коров. Например, *R.R. Mota* с соавторами обнаружены вариации в локусе *STAT3*, тесно связанные с уровнем секреции лютеинизирующего гормона и показателями фолликулогенеза [21].

H. Khatib с соавторами было установлено, что полиморфизм *SNP25402* в локусе *STAT3* ассоциирован с коэффициентом оплодотворения у коров. Ооциты, полу-

ченные из яичников животных с генотипом *AA*, отличались более высоким коэффициентом оплодотворения (0,701) по сравнению с половыми клетками носительниц генотипов *AC* и *CC* (0,666 и 0,663 соответственно) [22, 23].

Группой исследователей в составе *Z. Cai, B. Guldbbrandtsen, M.S. Lund* и *G. Saha* (2018) в результате полногеномного ассоциативного анализа выявлена связь полиморфизма гена *STAT3* с восприимчивостью крупного рогатого скота к возникновению бактериальных инфекций [24].

Имеющиеся литературные сведения о частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *rs110942700* гена *STAT3* показывают наличие выраженной породной специфичности в распределении аллельных вариантов данного локуса. Так, А.В. Игошин в публикации 2022 г. приводит данные, что у крупного рогатого скота породы герефорд отечественной и зарубежной селекции, в целом, превалировал аллель *T* гена *STAT3* (0,927 и 0,733 соответственно) [25]. При этом Е.Л. Романишко с соавторами (2024) в исследовании на коровах голштинской породы белорусской селекции сообщается о наибольшей частоте генотипа *CT* (0,453) и аллеля *C* (0,623) [26].

Таким образом, немногочисленность научных публикаций в мировом масштабе и отсутствие таковых в отношении отечественных пород позволяет говорить о высокой степени научной новизны этого направления исследований. Наличие данных, обнаруженных учеными с помощью полногеномных исследований, определяет актуальность изучения ассоциативных связей гена *STAT3* с морфофункциональными параметрами молочной железы коров. В связи с этим, цель работы: изучить морфофункциональные параметры молочной железы крупного рогатого скота голштинской породы разных генотипов по гену *STAT3*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводили в 2024-2025 гг. на коровах голштинской породы (n=26) ООО «Сушево» Костромской обла-

сти. Зоотехнические данные были получены из ИАС «СЕЛЭКС» (Россия), ветеринарные – из программы «М-комплекс» (Россия).

Проводили линейную оценку коров с 30 по 120 день лактации, согласно «Правил оценки телосложения дочерей быков-производителей молочно-мясных пород»^{1,2}. (¹Приказ Минсельхоза РФ от 1 февраля 2011г. №25 «Об утверждении Правил ведения учета в племенном скотоводстве молочного и молочно-мясного направлений продуктивности».

²СНПплем Р 10-96. «Правила оценки телосложения дочерей быков производителей молочно-мясных пород», утвержденные Департаментом животноводства и племенного дела Минсельхозпрода России 14.06.1996 г.)

Определяли в бальной оценке прикрепление передних долей вымени, глубину вымени, высоту задних долей вымени, расположение передних и задних сосков, ширину задних долей вымени, длину передних и задних сосков, длину передних долей вымени. Морфологическую оценку вымени выполняли по методике ВАСХНИЛ³ (³Оценка вымени коров, процесс молокоотдачи и болезни молочной железы в связи с машинным доением: Указ. лит. за 1982-1988 гг. / ВАСХНИЛ, ВНИИТЭИ агропром, Центр. науч. с.-х. б-ка ВАСХНИЛ. – 1990. – 101 с.)

Форму вымени определяли визуальным методом за 1,5 ч до доения. Функциональные свойства вымени оценивали у коров на 2 и 4 месяце лактации при помощи УЗКМ ММ-04В (Россия). Время доения измеряли с помощью секундомера. Во время контрольных доек отбирали пробы молока в контейнеры объемом 50 мл с консервантом. Количество соматических клеток (СК) в молоке на 3 месяце лактации у коров-первотелок определяли на анализаторе молока «СОМАТОС» (Россия) вискозиметрическим методом и на приборе *Bentley Soma-Count FC* (США) методом лазерной точечной цитометрии. Методика определения количества СК соответствует стандартам РФ ГОСТ 23453-2014.⁴

⁴Межгосударственный стандарт ГОСТ 23453-2014 «Молоко сырое. Методы определения соматических клеток». (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08 декабря 2014 г. N 1950-ст введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 01 января 2016 г.)

Коров распределили на три группы по количеству соматических клеток в секрете молочной железы (до 299 тыс. кл/мл – здоровые, 300-800 тыс. кл/мл – субклинический мастит, 801 тыс. кл/мл и выше – клинический мастит)⁵. (Исакова, М. Н. Эффективность использования данных, полученных с электронной системы роботизированного доения, при комплексной диагностике мастита у коров / М. Н. Исакова, М. В. Ряпосова // Ветеринария сегодня. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 119-125. – DOI 10.29326/2304-196X-2023-12-2-119-125. – EDN USZGDF [136].)

Клинический мастит подтверждали методом осмотра, пальпации и пробного доения, субклинический мастит – с помо-

щью экспресс-диагностики с использованием молочно-контрольной пластинки и реактива «Кенотест» (Бельгия).

Для молекулярно-генетических исследований проводили отбор периферической венозной крови из *vena caudalis* коров с помощью индивидуальных вакуетеров с антикоагулянтом ЭДТА К2 (Германия). Геномную ДНК из крови получали с помощью набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для идентификации однонуклеотидного полиморфизма гена сигнального белка и активатора транскрипции 3 (*STAT3*) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) была разработана генетическая тест-система. Поиск последовательностей выполнен с помощью *NCBI* и *Ensembl*. Анализ нуклеотидных последовательностей, подбор праймеров и зондов проводили с помощью *Oligo 6.0* (таблица 1). Праймеры и зонды синтезированы в аккредитованной биосинтетической лаборатории (Россия).

Таблица 1 – Последовательности праймеров и зондов гена *STAT3* коров

Название	Последовательность
Ген сигнального белка и активатора транскрипции (<i>STAT3</i>) – <i>rs110942700</i> (<i>L:g.42431578T>C</i>)	
<i>STAT3 for</i>	5'-CAA AgA gCA TCC TCC gTC Agg TAA g-3'
<i>STAT3 rev</i>	5'-AAG TTC AgC ATA CAg gCT TCC TTC Tg-3'
<i>STAT3 C</i>	5'-TgA ACT CCg CCg AgA g-3'-(FAM)
<i>STAT3 T</i>	5'-TgA ACT CCg CTg AgA g-3'-(HEX)
<i>STAT3 BHQ</i>	(BHQ1)-3'-gCT gCC ATT gTT AgA CTC TTC-3'-(P)

Качество ДНК определяли с помощью реактивов «*Lumiprobe*» (Россия) на флуориметре «*Fluo-200*» (Китай) по инструкции производителя, а оценку эффективности работы праймеров – методом агарозного гель-электрофореза в камере «*SE-2*» (Россия) с источником питания «Эльф-4» (Россия) и трансиллюминатора «Квант-С» (Россия) по общепринятой методике.

Генотипирование образцов ДНК коров проводили с использованием амплификатора «ДТпрайм» (Россия) при темпе-

ратуре отжига праймеров 63°C.

Состав смеси для проведения полимеразной цепной реакции из расчета на 1 образец ДНК содержал 5 мкл образца ДНК, 20 мкл ПЦР-смеси (флуоресцентные зонды *FAM* и *HEX*, гаситель флуоресценции зонд *BHQ*, праймеры прямой и обратный), 0,24 мкл 25 мМ дезоксинуклеозидтрифосфат (*dNTP*), 10 мкл раствора термостабильного фермента (0,5 мкл *TAQ* полимеразы и 9,5 мкл ПЦР-буфера).

Генотип животного определяли по

данным анализа кривых плавления.

Частоту встречаемости генотипов *STAT3* рассчитывали по формуле 1:

$$P = \frac{m}{N}, \quad (1)$$

где P – частота встречаемости генотипа в группе;

m – количество носителей определенного генотипа,

N – общее число особей.

Частоту встречаемости аллельных вариантов гена *STAT3* в группах подопытных животных вычисляли по формуле 2:

$$p = \frac{2n_{CC} + n_{CT}}{2N} \quad \text{и} \quad q = \frac{2n_{TT} + n_{CT}}{2N}, \quad (2)$$

где p – частота встречаемости аллеля C ,

q – частота встречаемости аллеля T ,

n_{CC} , n_{CT} , n_{TT} – число носителей генотипов CC , CT и TT соответственно,

N – общее число животных в группе.

Генное равновесие оценивали при помощи уравнения Харди-Вайнберга (3):

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1, \quad (3)$$

где p и q – частоты аллелей C и T соответственно.

Статистическую обработку результатов осуществляли в *Excel* (2019). Проверку статистических гипотез выполняли в среде разработки *RStudio* версии 2024.12.0 (*Build* 467) на языке *R* версии 4.4.2. Статистическую значимость различий между группами животных определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Гипотеза о наличии статистически значимой разнице между средними арифметическими показателями групп принималась при преодолении уровня статистической значимости ($P < 0,05$).

Шанс встретить фактор риска (аллель *STAT3^C*) у животных опытной группы (количество соматических клеток более 800 тыс. в 1 мл молока) оценивался по модели «случай-контроль» [27]. Статистическая значимость влияния фактора риска определялась при помощи теста Фишера (*fisher.test*), альтернативная гипотеза о наличии влияния фактора риска принималась при статистической значимости теста ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В результате генотипирования коров

голштинской породы ООО «Сущево» было установлено, что наибольшей частотой распространения в выборке обладал генотип CT (0,538) и аллель T (0,577) гена *STAT3* (таблица 2).

Преобладание в выборке гетерозиготного генотипа *STAT3* соответствует данным других авторов [26], однако по нашим исследованиям аллельный вариант T превалирует над C .

При анализе равномерности распределения аллелей гена *STAT3* в популяции при помощи метода «хи-квадрат» не было установлено значимого отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемых согласно уравнения Харди-Вайнберга. Наблюдаемая гетерозиготность при этом ($H_o = 0,538$) оказалась близко по значению с ожидаемой ($H_e = 0,488$), что является признаком отсутствия селекционного давления на данную популяцию по локусу *STAT3*.

У животных генотипа *STAT3^{CC}* регистрировали клиническую форму катарального мастита с КСК более 800 тыс. кл/мл (рисунок 1).

Оценку влияния наличия аллелей гена *STAT3* на уровень соматических клеток в молоке коров проводили по модели «случай-контроль» (таблица 3).

Как видно из данных таблицы 3, шанс наличия фактора риска (аллель *STAT3^C*) в генотипе коров с повышенным уровнем соматических клеток (более 800 тыс. в 1 мл молока) оказался на уровне 1,276:1, тогда как попадание этого же аллеля в контрольную группу с низким содержанием соматических клеток (<299 тыс. в 1 мл) оценивается с шансом 0,226:1. Таким образом, отношение шансов в этом случае составило 5,65 при $P = 0,00019$ и доверительном интервале 2,028...17,163, что говорит о статистически значимом шансе возникновения субклинического мастита у коров-носительниц аллеля *STAT3^C* в 5,6 раз по сравнению с носительницами аллеля *STAT3^T*.

Результаты оценки морфологических характеристик молочной железы коров голштинской породы представлены в таблице 4. Установлено, что у первотелок генотипа *STAT3^{CC}* большинство измеряе-

ных параметров было приближено к оптимальным значениям по сравнению с носителями других генотипов гена *STAT3*.

Таблица 2 – Частота генотипов и аллелей гена *STAT3* в выборке коров голштинской породы ООО «Сушево» Костромской области

Порода коров	N, голов	Частота							
		генотипы						аллели	
		CC		CT		TT		C	T
		n	доли	n	доли	n	доли	доли	доли
голлштинская порода	26	4	0,154	14	0,538	8	0,308	0,423	0,577

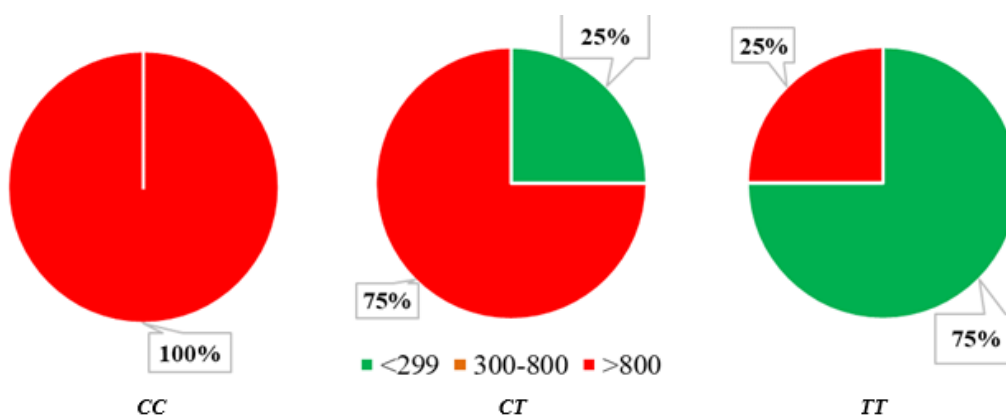


Рисунок 1 – Количество соматических клеток исследуемых коров голштинской породы разных генотипов гена *STAT3*.

Таблица 3 – Модель «случай-контроль» для оценки влияния аллелей гена *STAT3* на количество соматических клеток в молоке коров голштинской породы

Концентрация соматических клеток в 1 мл молока, тыс.	Аллель гена <i>STAT3</i>		Оценка шансов
	C	T	
более 800 (субклинический мастит)	37	29	1,275862
менее 299 (здоровые коровы)	7	31	0,225806
Оценка шансов	5,285714	0,935484	5,650246

При этом уровни статистической значимости достигли только показатели длины передних и задних сосков, которые были больше на 10,7% и 21,3% соответственно от величины альтернативного гомозиготного генотипа (см. таблицу 4).

На рисунке 2 отражено распределение исследуемых коров голштинской породы разных генотипов гена *STAT3* по форме вымени.

Отмечали, что 67% особей генотипа *STAT3*^{CC} имели ваннообразную форму

молочной железы, что является наиболее предпочтительным и характеризует склонность к высокому уровню молочной продуктивности, а учитывая также длину сосков, говорит, о пригодности вымени для машинного и роботизированного доения (см. рисунок 2).

При изучении функциональных свойств вымени коров голштинской породы разных генотипов гена *STAT3* не было обнаружено достоверных различий (таблица 5).

Таблица 4 – Линейная оценка вымени коров-первотелок голштинской породы стада ООО «Сушево» в разрезе генотипов гена *STAT3*

Показатели	Оптимальное значение ¹	Генотипы гена <i>STAT3</i>		
		CC	CT	TT
<i>n</i>	-	4	14	8
Прикрепление передних долей	8	5,50±0,65	4,86±0,38	4,88±0,48
Длина передних долей	9	5,25±0,63	5,21±0,33	5,00±0,38
Высота прикрепления задних долей	9	6,75±0,48	6,14±0,35	6,00±0,53
Ширина задних долей	9	6,75±0,75	6,64±0,45	5,88±0,48
Борозда вымени	9	6,75±0,63	5,85±0,44	5,63±0,50
Положение дна	6	4,50±0,50	4,57±0,33	4,63±0,46
Расположение передних сосков	5	5,25±0,25	5,29±0,13	4,75±0,16
Расположение задних сосков	5	6,00±0,71	5,43±0,20	5,38±0,18
Длина передних сосков	5	5,25±0,14*	4,89±0,18	4,69±0,16
Длина задних сосков	5	4,13±0,31*	3,79±0,22	3,25±0,19
Общий вид	100	79,75±2,14	79,21±0,98	77,38±1,19

Примечание: 1 – СНПплем Р 10-96. «Правила оценки телосложения дочерей быков производителей молочно-мясных пород», утвержденные Департаментом животноводства и племенного дела Минсельхозпрод России 14.06.1996 г.; 2 – Достоверность различий указана в сравнении с генотипом *TT* гена *STAT3* (*- $P \leq 0,5$; **- $P \leq 0,01$; ***- $P \leq 0,001$).

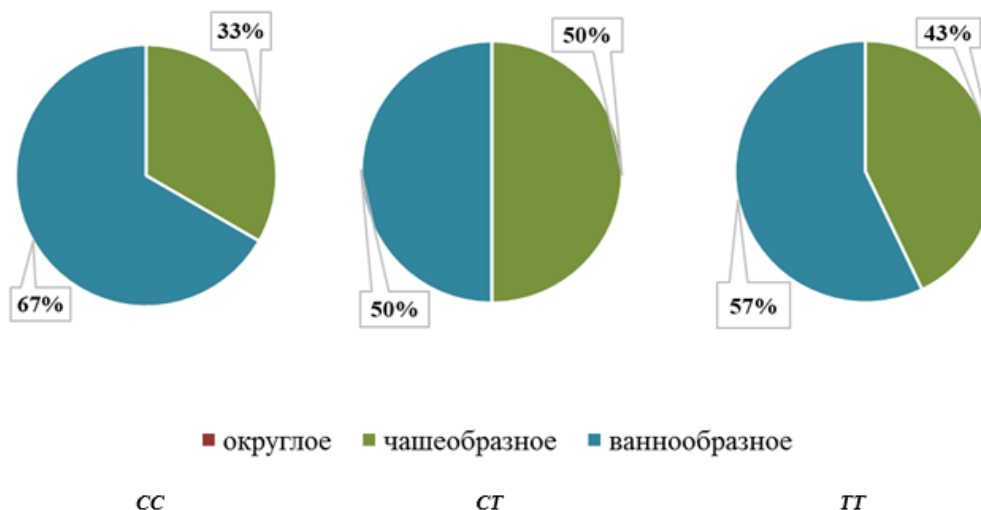


Рисунок 2 – Распределение исследуемых коров голштинской породы разных генотипов гена *STAT3* по форме вымени.

Таблица 5 – Функциональные свойства вымени коров голштинской породы разных генотипов гена *STAT3*

Порода коров	Показатель	Генотипы гена <i>STAT3</i>		
		<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
голштинская порода	<i>n</i>	3	12	7
	суточный удой, кг	31,93±5,34	29,58±0,91	27,23±1,40
	время доения, мин	12,17±0,44	10,55±0,61	11,59±0,72
	скорость молокоотдачи, кг/мин	2,60±0,35	2,90±0,18	2,37±0,11

Однако, как видно из таблицы 5, тенденцией к более высокому суточному удою и скорости молокоотдачи обладали носители генотипа *STAT3^{CC}*.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Таким образом, в выборке коров голштинской породы было установлено, что наибольшей частотой обладал гетерозиготный генотип *STAT3^{CT}* (0,538) без наличия селекционного давления на данную популяцию по данному локусу.

У животных генотипа *STAT3^{CC}* регистрировали клиническую форму катарального мастита с КСК более 800 тыс. кл/мл. При этом в результате анализа модели «случай-контроль» определяли статистически значимый шанс возникновения мастита у коров-носительниц аллеля *STAT3^C* в 5,6 раз по сравнению с носительницами аллеля *STAT3^T*.

Также у особей генотипа *STAT3^{CC}* отмечали наиболее оптимальные показатели морфофункциональных параметров молочной железы. Так, длина передних и задних сосков была больше на 10,7% и 21,3% соответственно ($P \leq 0,5$), чем у носителей генотипа *STAT3^{TT}*. Другие параметры демонстрировали схожие тенденции, однако не достигали порога статистической значимости, что однако не мешает делать предположение о лучшей пригодности для машинного и роботизированного доения молочной железы коров генотипа *STAT3^{CC}*.

Факт ассоциации аллеля *C* данного гена с риском возникновения мастита у коров следует учитывать при разведении животных и обращать внимание на их содержание. В качестве подкрепления гипотезы и повышения объективности

предлагаемых выводов рекомендуется увеличение поголовья животных выборки и изучение данных тенденций в рамках других популяций крупного рогатого скота.

MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE MAMMARY GLAND OF HOLSTEIN CATTLE OF DIFFERENT GENOTYPES FOR THE *STAT3* GENE

Chaickaya K.D.* – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Non-Communicable Diseases, Surgery and Obstetrics (ORCID 0000-0003-3282-4779); **Chaitskiy A.A.** – Candidate of Biological Sciences, Lecturer at the Department of Private Animal Science, Breeding and Genetics (ORCID 0000-0002-5853-3809); **Korolev A.A.** – Candidate of Agricultural Sciences, Head of the Regional Information and Breeding Center (ORCID 0000-0003-1561-5449); **Kochueva N.A.** – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Internal Non-Communicable Diseases, Surgery and Obstetrics (ORCID 0000-0002-6637-4924); **Schiogolev P.O.** – Candidate of Agricultural Sciences, Livestock Breeder of the Regional Information and Breeding Center (ORCID 0000-0003-3552-8457); **Durkina A.A.** – Laboratory assistant at the Laboratory of Genetics and DNA Technologies (ORCID 0009-0006-8530-6202); **Protasova E.M.** – 2nd year postgraduate student in the specialty 4.2.1. Animal pathology, morphology, physiology, pharmacology and toxicology (ORCID 0009-0003-8133-5071).

FSBEI HE Kostroma SAA

* kseniyasabetova@mail.ru

Financing: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-26-00199, <https://rscf.ru/project/24-26-00199/>.

ABSTRACT

The *STAT3* gene encodes the cytoplasmic protein signal transducer and activator of transcription 3 (*STAT3*). Currently, based mainly on foreign genome-wide studies, there is information on the association of the gene with energy metabolism, linear dimensions and live weight, but they were carried out mainly on laboratory animals and humans, and there is not enough such information on cattle. Objective: to study the morphofunctional parameters of the mammary gland of Holstein cattle of different genotypes for the *STAT3* gene. The work was carried out in 2024-2025 on Holstein cows (n = 26) of Sushchevo, Kostroma Region. In the animals of the sample, the morphofunctional parameters of the mammary gland were assessed, the number of somatic cells (SC) in milk and the genotype for the *STAT3* gene were determined. As a result of the research, it was found that the heterozygous genotype *STAT3^{CT}* (0.538) had the highest frequency. The clinical form of catarrhal mastitis with a SC of more than 800 thousand cells/ml was registered in animals of the *STAT3^{CC}* genotype. Also, the most optimal indicators of morphofunctional parameters of the mammary gland were noted in individuals of the *STAT3^{CC}* genotype. At the same time, as a result of the analysis of the case-control model, a statistically significant chance of mastitis occurrence in carriers of the *STAT3^C* allele was determined by 5.6 times compared to carriers of the *STAT3^T* allele. This should be taken into account when breeding animals and paying attention to their maintenance. To support the hypothesis and increase the objectivity of the proposed conclusions, it is necessary to increase the number of animals in the sample, study these trends in other cattle populations.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Darnell, J.E. Jr. STATs and gene regulation // *Science*. – 1997. – V. 12. – No 277

(5332). – PP.1630-1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630. PMID: 9287210.

2. Hillmer, E.J. STAT3 signaling in immunity / E.J. Hillmer, H. Zhang, H.S. Li, S.S. Wawtowich // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – No. 31. – PP. 1-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.05.001.

3. Chen, Q. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis / Q. Chen, J. Lv, W. Yang, B. Xu, Z. Wang // *Theranostics*. – 2019., No. 9. – PP. 6424-6442, doi: 10.7150/thno.35528.

4. Szelag, M. Targeted inhibition of STATs and IRFs as a potential treatment strategy in cardiovascular disease / M. Szelag, A. Piaszyk-Borychowska, M. Plens-Galaska, J. Wesoly, H.A.R. Bluysen // *Oncotarget*. – 2016. – No. 7. – PP. 48788-48812, doi: 10.18632/oncotarget.9195.

5. Marino, F. STAT3 β controls inflammatory responses and early tumor onset in skin and colon experimental cancer models / F. Marino, V. Orecchia, G. Regis, M. Musteanu, B. Tassone // *Am. J. Cancer Res.* – 2014. – No. 4. – PP. 484-494.

6. Alvarado, J.J. Crystal Structure of the Src Family Kinase Hck SH3-SH2 Linker Regulatory Region Supports an SH3-dominant Activation Mechanism / J.J. Alvarado, L. Betts, J.A. Moroco, T.E. Smithgall, J.I. Yeh // *J. Biol. Chem.* – 2010. No. 285. – PP. 35455–35461. doi: 10.1074/jbc.M110.145102.

7. Kamran, M.Z. Role of STAT3 in Cancer Metastasis and Translational Advances / M.Z. Kamran, P. Patil, R.P. Gude // *BioMed Res. Int.* – 2013. – No.1 – PP. 1-15. doi: 10.1155/2013/421821.

8. Li, J. STAT3 acetylation-induced promoter methylation is associated with downregulation of the ARHI tumor-suppressor gene in ovarian cancer / J. Li, G. Cui, L. Sun, S.J. Wang, Y.L. Li, Y.G. Meng, Z. Guan, W.S. Fan, L.A. Li, Y.Z. Yang // *Oncol. Rep.* – 2013. No. 30. PP.165-170. doi: 10.3892/or.2013.2414.

9. Pfeffer, S.R. Unphosphorylated STAT3 regulates the antiproliferative, antiviral, and gene-inducing actions of type I interferons / S.R. Pfeffer, M.Y. Fan, Z.Y. Du, C.H. Yang, L.M. Pfeffer // *Biochem. Biophys. Res.*

- Commun. – 2017. No. 490. PP. 739–745. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.111.
10. Limagne, E. Sirtuin-1 Activation Controls Tumor Growth by Impeding Th17 Differentiation via STAT3 Deacetylation / E. Limagne, M. Thibaudin, R. Euvrard, H. Berger, P. Chalons, F. Vegan, E. Humblin, R. Boidot, C. Rebe, V. Derangere // *Cell Rep.* – 2017. – No.19 – PP.746-759. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.004.
11. Song, Q. STAT3 and Smad3 activities are required for the wound healing properties of *Periplaneta americana* extracts / Q. Song, Y.X. Xie, Q.H. Gou, X.Q. Guo, Q. Yao, X.J. Gou // *Int. J. Mol. Med.* – 2017. – No. 40. – PP. 465-473. doi: 10.3892/ijmm.2017.3040.
12. Vaisse, C. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice / C. Vaisse, J.L. Halaas, C.M. Horvath, J.E. Darnell, M. Stoffel, J.M. Friedman // *Nat. Genet.* – 1996. – No.14. – PP.95-97. doi: 10.1038/ng0996-95.
13. Cui, Y.X. Essential role of STAT3 in body weight and glucose homeostasis / Y.X. Cui, L. Huang, F. Elefteriou, G.Q. Yang, J.M. Shelton, J.E. Giles, O.K. Oz, T. Pourbahrami, C.Y.H. Lu, J.A. Richardson // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – No. 24. – PP. 258-269. doi: 10.1128/MCB.24.1.258-269.2004.
14. Gao, Q. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation / Q. Gao, M.J. Wolfgang, S. Neschen, K. Morino, T.L. Horvath, G.I. Shulman, X.Y. Fu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – No. 101 – PP. 4661-4666. doi: 10.1073/pnas.0303992101
15. Song, N. Identification of single nucleotide polymorphisms of the signal transducer and activator of transcription 3 gene (STAT3) associated with body measurement and carcass quality traits in beef cattle / N. Song, L.S. Gui, H.C. Xu, S. Wu, L.S. Zan // *Genet. Mol. Res. GMR.* – 2015. – No.14. – PP. 11242-11249. doi: 10.4238/2015.September.22.18.
16. Jamshidi, Y. Common STAT3 variants are not associated with obesity or insulin resistance in female twins / Y. Jamshidi, T. Kyriakou, S.B. Gooljar, L.J. Collins, C.A. Lane, H. Snieder, X.L. Wang, T.D. Spector, S.D. O'Dell // *Obesity.* – 2007. – No.15. – PP. 1634-1639. doi: 10.1038/oby.2007.194.
17. Gianotti, T.F. Study of genetic variation in the STAT3 on obesity and insulin resistance in male adults / T.F. Gianotti, S. Sookoian, C. Gemma, A.L. Burgueno, C.D. Gonzalez, C.J. Pirola // *Obesity.* – 2008. – No.16. – PP. 1702-1707. doi: 10.1038/oby.2008.250.
18. Phillips, C.M. Dietary Saturated Fat Modulates the Association between STAT3 Polymorphisms and Abdominal Obesity in Adults / C.M. Phillips, L. Goumidi, S. Bertrais, M.R. Field, G.M. Peloso, J. Shen, R. McManus, S. Hercberg, D. Lairon, R. Planells // *J. Nutr.* – 2009. – No. 139. – PP. 2011-2017. doi: 10.3945/jn.109.110635.
19. Li, P. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population / P. Li, H.K. Tiwari, W.Y. Lin, D.B. Allison, W.K. Chung, R.L. Leibel, N. Yi, N. Liu // *Int. J. Obes.* – 2014. – No. 38. – PP.724-729. doi: 10.1038/ijo.2013.140.
20. Wu, S. Genetic Variants in STAT3 Promoter Regions and Their Application in Molecular Breeding for Body Size Traits in Qinchuan Cattle / S. Wu, Y. Wang, Y. Ning, H. Guo, X. Wang, L. Zhang, R. Khan, G. Cheng, H. Wang, L. Zan // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – No. 19 (4). – PP. 1035. doi: 10.3390/ijms19041035. PMID: 29596388; PMCID: PMC5979584.
21. Mota, R.R. Genome-wide association study and annotating candidate gene networks affecting age at first calving in Nellore cattle / R.R. Mota, S.E.F. Guimarães, M.R.S. Fortes, B. Hayes, F.F. Silva, L.L. Verardo, M.J. Kelly, C.F. de Campos, J.D. Guimarães, R.R. Wenceslau, J.M. Penitente-Filho, J.F. Garcia, S. Moore // *J. Anim. Breed Genet.* – 2017. – No.134 (6). – PP. 484-492. doi: 10.1111/jbg.12299. Epub 2017 Oct 9.
22. Maj, T. Pleiotropy and redundancy of STAT proteins in early pregnancy / T. Maj, A. Chelmonska-Soyta // *Reprod Domest Anim.* – 2007. – No. 42 (4). – PP. 343-353. doi: 10.1111/j.1439-0531.2006.00787.x. PMID: 17635769,
23. Khatib, H. Effects of signal transducer and activator of transcription (STAT) genes

- STAT1 and STAT3 genotypic combinations on fertilization and embryonic survival rates in Holstein cattle / H. Khatib, W. Huang, D. Mikheil, V. Schutzkus, R.L. Monson // *J. Dairy Sci.* – 2009. – No. 92 (12). – PP. 6186-6191. doi: 10.3168/jds.2009-2439. PMID: 19923622.
24. Cai, Z. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle / Z. Cai, B. Guldbbrandtsen, M.S. Lund, G. Sahana // *BMC Genomics.* – 2018. – No. 19 (1). – P. 656. Published 2018 Sep 6. doi:10.1186/s12864-018-5050-x
25. Игошин, А.В. Сравнительный анализ частот ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями и хозяйственно важными признаками, в геномах российских и зарубежных пород крупного рогатого скота / А.В. Игошин, Г.А. Ромашов, Е.Н. Черняева, Н.П. Елаткин, Н.С. Юдин, Д.М. Ларкин // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* – 2022. – № 26(3). – С. 298-307 DOI 10.18699/VJGB-22-28.
26. Романишко, Е.Л. ДНК-диагностика полиморфизма rs110942700 гена активатора транскрипции (STAT3) для повышения эффективности осеменения коров / Е.Л. Романишко, А. И. Киреева, Н. И. Тиханович, М. Е. Михайлова // *Молодые ученые - науке и практике АПК : Материалы Международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, Витебск, 25-26 апреля 2024 года.* – Витебск: Витебская государственная академия ветеринарной медицины, 2024. – С. 683-686. – EDN CMNQUM.
27. Сабетова, К.Д. Роль полиморфизма LEP R25C в предрасположенности коров к кетозу / К. Д. Сабетова, А. Д. Лемякин, А. А. Чаицкий [и др.] // *Международный вестник ветеринарии.* – 2024. – № 1. – С. 415-426. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.415. – EDN MWZUDC.
- REFERENCES**
1. Darnell, J.E. Jr. STATs and gene regulation // *Science.* – 1997. – V. 12. – No 277 (5332). – PP.1630-1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630. PMID: 9287210.
2. Hillmer, E.J. STAT3 signaling in immunity / E.J. Hillmer, H. Zhang, H.S Li, S.S. Wadowich // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2015. – No. 31. – PP. 1-15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.05.001.
3. Chen, Q. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis / Q. Chen, J. Lv, W. Yang, B. Xu, Z. Wang // *Theranostics.* – 2019., No. 9. – PP. 6424-6442, doi: 10.7150/thno.35528.
4. Szelag, M. Targeted inhibition of STATs and IRFs as a potential treatment strategy in cardiovascular disease / M. Szelag, A. Piaszyk-Borychowska, M. Plens-Galaska, J. Wesoly, H.A.R. Bluysen // *Oncotarget.* – 2016. – No. 7. – PP. 48788-48812, doi: 10.18632/oncotarget.9195.
5. Marino, F. STAT3 β controls inflammatory responses and early tumor onset in skin and colon experimental cancer models / F. Marino, V. Orecchia, G. Regis, M. Musteanu, B. Tassone // *Am. J. Cancer Res.* – 2014. – No. 4. – PP. 484-494.
6. Alvarado, J.J. Crystal Structure of the Src Family Kinase Hck SH3-SH2 Linker Regulatory Region Supports an SH3-dominant Activation Mechanism / J.J. Alvarado, L. Betts, J.A. Moroco, T.E. Smithgall, J.I. Yeh // *J. Biol. Chem.* – 2010. No. 285. – PP. 35455–35461. doi: 10.1074/jbc.M110.145102.
7. Kamran, M.Z. Role of STAT3 in Cancer Metastasis and Translational Advances / M.Z. Kamran, P. Patil, R.P. Gude // *BioMed Res. Int.* – 2013. – No.1 – PP. 1-15. doi: 10.1155/2013/421821.
8. Li, J. STAT3 acetylation-induced promoter methylation is associated with downregulation of the ARHI tumor-suppressor gene in ovarian cancer / J. Li, G. Cui, L. Sun, S.J. Wang, Y.L. Li, Y.G. Meng, Z. Guan, W.S. Fan, L.A. Li, Y.Z. Yang // *Oncol. Rep.* – 2013. No. 30. PP.165-170. doi: 10.3892/or.2013.2414.
9. Pfeffer, S.R. Unphosphorylated STAT3 regulates the antiproliferative, antiviral, and gene-inducing actions of type I interferons / S.R. Pfeffer, M.Y. Fan, Z.Y. Du, C.H. Yang, L.M. Pfeffer // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. No. 490. PP. 739–745. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.111.
10. Limagne, E. Sirtuin-1 Activation Con-

- trols Tumor Growth by Impeding Th17 Differentiation via STAT3 Deacetylation / E. Limagne, M. Thibaudin, R. Euvrard, H. Berger, P. Chalons, F. Vegan, E. Humblin, R. Boidot, C. Rebe, V. Derangere // *Cell Rep.* – 2017. – No.19 – PP.746-759. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.004.
11. Song, Q. STAT3 and Smad3 activities are required for the wound healing properties of *Periplaneta americana* extracts / Q. Song, Y.X. Xie, Q.H. Gou, X.Q. Guo, Q. Yao, X.J. Gou // *Int. J. Mol. Med.* – 2017. – No. 40. – PP. 465-473. doi: 10.3892/ijmm.2017.3040.
12. Vaisse, C. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice / C. Vaisse, J.L. Halaas, C.M. Horvath, J.E. Darnell, M. Stoffel, J.M. Friedman // *Nat. Genet.* – 1996. – No.14. – PP.95-97. doi: 10.1038/ng0996-95.
13. Cui, Y.X. Essential role of STAT3 in body weight and glucose homeostasis / Y.X. Cui, L. Huang, F. Eleftheriou, G.Q. Yang, J.M. Shelton, J.E. Giles, O.K. Oz, T. Pourbahrami, C.Y.H. Lu, J.A. Richardson // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – No. 24. – PP. 258-269. doi: 10.1128/MCB.24.1.258-269.2004.
14. Gao, Q. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation / Q. Gao, M.J. Wolfgang, S. Neschen, K. Morino, T.L. Horvath, G.I. Shulman, X.Y. Fu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – No. 101 – PP. 4661-4666. doi: 10.1073/pnas.0303992101
15. Song, N. Identification of single nucleotide polymorphisms of the signal transducer and activator of transcription 3 gene (STAT3) associated with body measurement and carcass quality traits in beef cattle / N. Song, L.S. Gui, H.C. Xu, S. Wu, L.S. Zan // *Genet. Mol. Res. GMR.* – 2015. – No.14. – PP. 11242-11249. doi: 10.4238/2015.September.22.18.
16. Jamshidi, Y. Common STAT3 variants are not associated with obesity or insulin resistance in female twins / Y. Jamshidi, T. Kyriakou, S.B. Gooljar, L.J. Collins, C.A. Lane, H. Snieder, X.L. Wang, T.D. Spector, S.D. O'Dell // *Obesity.* – 2007. – No.15. – PP. 1634-1639. doi: 10.1038/oby.2007.194.
17. Gianotti, T.F. Study of genetic variation in the STAT3 on obesity and insulin resistance in male adults / T.F. Gianotti, S. Sookoian, C. Gemma, A.L. Burgueno, C.D. Gonzalez, C.J. Pirola // *Obesity.* – 2008. – No.16. – PP. 1702-1707. doi: 10.1038/oby.2008.250.
18. Phillips, C.M. Dietary Saturated Fat Modulates the Association between STAT3 Polymorphisms and Abdominal Obesity in Adults / C.M. Phillips, L. Goumidi, S. Bertrais, M.R. Field, G.M. Peloso, J. Shen, R. McManus, S. Hercberg, D. Lairon, R. Planells // *J. Nutr.* – 2009. – No. 139. – PP. 2011-2017. doi: 10.3945/jn.109.110635.
19. Li, P. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population / P. Li, H.K. Tiwari, W.Y. Lin, D.B. Allison, W.K. Chung, R.L. Leibel, N. Yi, N. Liu // *Int. J. Obes.* – 2014. – No. 38. – PP.724-729. doi: 10.1038/ijo.2013.140.
20. Wu, S. Genetic Variants in STAT3 Promoter Regions and Their Application in Molecular Breeding for Body Size Traits in Qinchuan Cattle / S. Wu, Y. Wang, Y. Ning, H. Guo, X. Wang, L. Zhang, R. Khan, G. Cheng, H. Wang, L. Zan // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – No. 19 (4). – PP. 1035. doi: 10.3390/ijms19041035. PMID: 29596388; PMCID: PMC5979584.
21. Mota, R.R. Genome-wide association study and annotating candidate gene networks affecting age at first calving in Nellore cattle / R.R. Mota, S.E.F. Guimarães, M.R.S. Fortes, B. Hayes, F.F. Silva, L.L. Verardo, M.J. Kelly, C.F. de Campos, J.D. Guimarães, R.R. Wenceslau, J.M. Penitente-Filho, J.F. Garcia, S. Moore // *J. Anim. Breed Genet.* – 2017. – No.134 (6). – PP. 484-492. doi: 10.1111/jbg.12299. Epub 2017 Oct 9.
22. Maj, T. Pleiotropy and redundancy of STAT proteins in early pregnancy / T. Maj, A. Chelmonska-Soyta // *Reprod Domest Anim.* – 2007. – No. 42 (4). – PP. 343-353. doi: 10.1111/j.1439-0531.2006.00787.x. PMID: 17635769,
23. Khatib, H. Effects of signal transducer and activator of transcription (STAT) genes STAT1 and STAT3 genotypic combinations on fertilization and embryonic survival rates in Holstein cattle / H. Khatib, W. Huang, D.

- Mikheil, V. Schutzkus, R.L. Monson // *J. Dairy Sci.* – 2009. – No. 92 (12). – PP. 6186-6191. doi: 10.3168/jds.2009-2439. PMID: 19923622.
24. Cai, Z. Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle / Z. Cai, B. Guldbbrandtsen, M.S. Lund, G. Sahana // *BMC Genomics.* – 2018. – No. 19 (1). – P. 656. Published 2018 Sep 6. doi:10.1186/s12864-018-5050-x
25. Igoshin, A.V. Comparative analysis of the frequencies of DNA polymorphisms associated with diseases and economically important traits in the genomes of Russian and foreign cattle breeds / A.V. Igoshin, G.A. Romashov, E.N. Chernyaeva, N.P. Elatkin, N.S. Yudin, D.M. Larkin // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* - 2022. - No. 26 (3). - P. 298-307 DOI 10.18699 / VJGB-22-28.
26. Romanishko, E.L. DNA diagnostics of the rs110942700 polymorphism of the transcription activator gene (STAT3) to improve the efficiency of cow insemination / E. L. Romanishko, A. I. Kireeva, N. I. Tikhonovich, M. E. Mikhailova // *Young scientists - for science and practice of the agro-industrial complex: Proceedings of the International scientific and practical conference of postgraduates and young scientists, Vitebsk, April 25-26, 2024.* - Vitebsk: Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, 2024. - P. 683-686. - EDN CMNQUM.
27. Sabetova, K.D. The role of LEP R25C polymorphism in the predisposition of cows to ketosis / K. D. Sabetova, A. D. Lemyakin, A. A. Chaitsky [et al.] // *International Bulletin of Veterinary Medicine.* – 2024. – No. 1. – P. 415-426. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.1.415. – EDN MWZUDC.