

# Генетически детерминированные заболевания крупного рогатого скота голштинской породы

---

Соколова Ольга Васильевна, д-р вет. наук, Уральский НИВИ ФГБНУ  
УрФАНИЦ УрО РАН, ведущий научный сотрудник

Аборты (%) – 3,43 [3,14; 3,73]

Мертворождаемость (%) – 4,18 [3,96; 4,41]

Ранняя постнатальная смертность телят (%) – 4,92 [4,38; 5,48]

## Причины

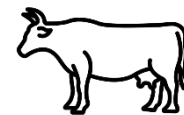
Инфекционные факторы

Неинфекционные факторы  
(температурный стресс, ОЭБ,  
гормональная недостаточность,  
токсическое воздействие и т.д.)

Генетические факторы



# Генетически детерминированное заболевание

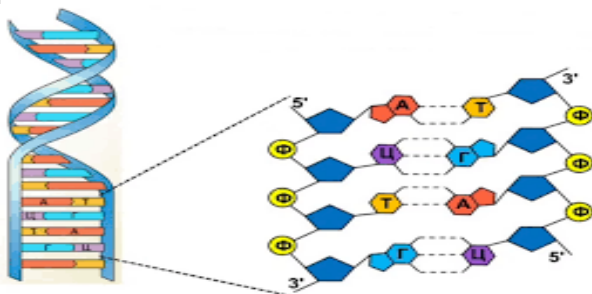


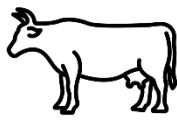
– это наследственно обусловленное заболевание, вызванное изменениями ДНК, приводящее к развитию патологических процессов в организме потомства и нежелательное с точки зрения здоровья популяции



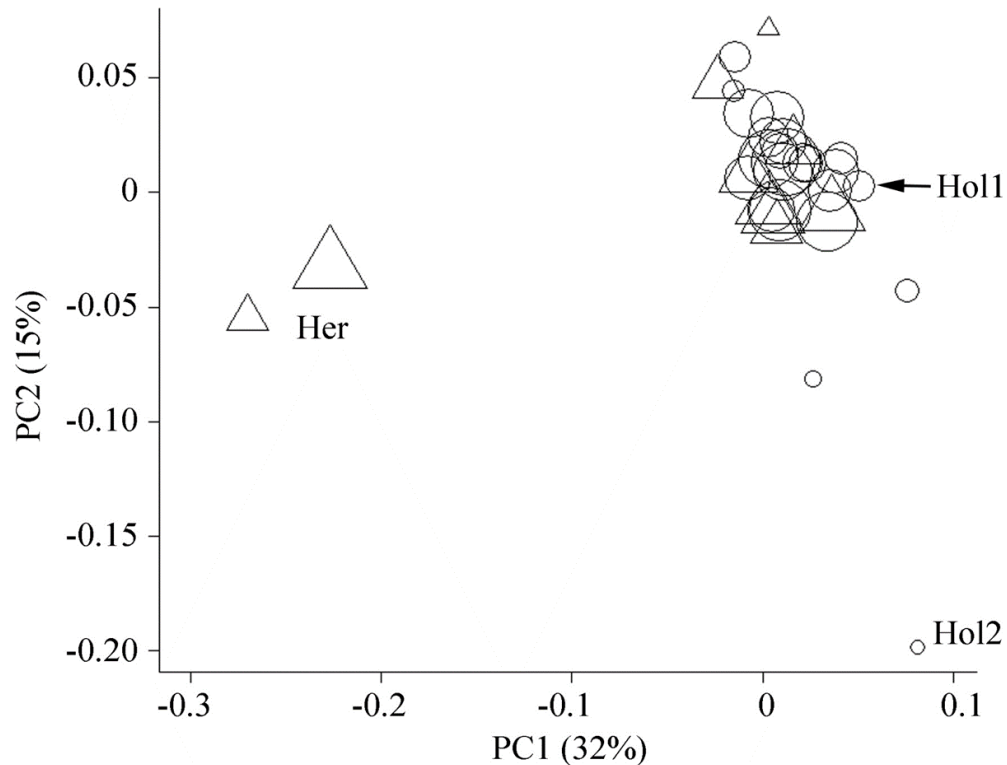
Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 июня 2020 г. N 74 «Об утверждении Положения о проведении молекулярной генетической экспертизы племенной продукции государств – членов Евразийского экономического союза»

**Диагностика LoF – мутаций (loss-of-function, потеря функции гена) – ключевой элемент в системе генетического мониторинга крупного рогатого скота**





Популяция голштинизированного черно-пестрого скота Урала характеризуется незначительным уровнем генетической дифференциации.



Уровень генетической дифференциации голштинских быков - производителей и телят, рожденных в Свердловской области, статистически значимо не отличается от поля, что позволяет считать разводимый на территории региона крупный рогатый скот принадлежащим к **голштинской породе**

# Скрининг региональной популяции крупного рогатого скота на генетически детерминированные заболевания

Перечень генетически детерминированных заболеваний  
(Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии  
от 2 июня 2020 г. N 74)

№ п/п	Генетически детерминированное заболевание	Наименование (дефект)	OMIA ID
1	HCD	голштинский гаплотип, ассоциированный с дефицитом холестерина	001965-9913
2	BY	брахиспинальный синдром	000151-9913
3	HH1	голштинский гаплотип 1	000001-9913
4	<b>HH2</b>	голштинский гаплотип 2	001823-9913
5	HH3	голштинский гаплотип 3	001824-9913
6	HH4	голштинский гаплотип 4	001826-9913
7	HH5	голштинский гаплотип 5	001941-9913
8	<b>HH6</b>	голштинский гаплотип 6	002149-9913
9	BLAD	дефицит лейкоцитарной адгезии	000595-9913
10	CVM	комплексный порок позвоночника	001340-9913
11	DUMPS	дефицит уридинмонофосфатсинтазы	000262-9913
12	BC	цитруллинемия	000194-9913
13	FXID	дефицит фактора XI (одиннадцать) крови	000363-9913
14	MF	синдактилия	000963-9913

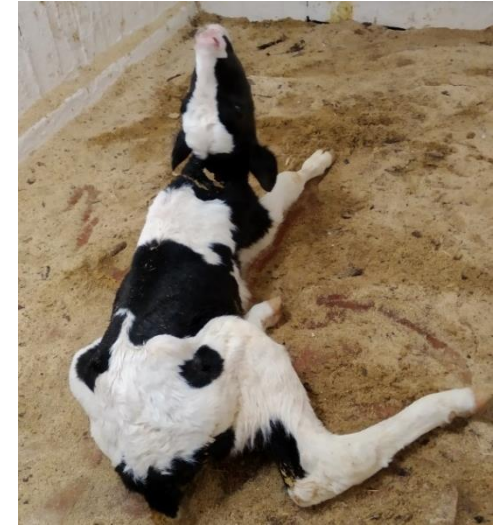
Гаплотип	Ген		Тип мутации	Ссылка
	Символ	Наименование		
HCD	APOB	Аполипопротеин В (дефицит холестерина; cholesterol deficiency haplotype, CDH)	Инсерция 1.3 кб	(Kipp S.2015), (Menzi F 2016), (Charlier C.2016)
BY	FANCI	Анемия Фанкони, комплементарная группа I (брахиспина; brachyspina syndrome, BY)	Делеция (V877Lfs27X)	(Agerholm J.S., 2006), (Charlier C. 2012)
HH1	APAF1	Фактор 1, активирующий апоптические протеазы; apoptic protease-activating factor 1	C→T (Q579X)	(Adams H.A. 2012)
HH2	(IFT80)		(p.Leu381fs)	(Ortega M. S. et al 2022)
HH3	SMC2	Белок структурной поддержки хромосом 2	T→C (F1135S)	(Mc Clure M.C., 2014) (Daetwyler H.D., 2014)
HH4	GART	Фосфорибозилглицинамид-синтетаза	A→C (N290T)	(Fritz S., 2013)
HH5	TFB1M	Митохондриальный транскрипционный фактор B1	138 kb Делеция	(Cooper T.A., 2013) (Schütz E.,2016)
BLAD	ITGB2	B-Интегрин (дефицит лейкоцитарной адгезии; bovine leukocyte adhesion deficiency, BLAD)	A→G	(Shuster D.E.,1992)
CVM	SLC35A3	Член A3 семейства транспортеров растворенных веществ 35 (комплексный порок позвоночника; complex vertebral malformation, CVM)	G→T (V180F)	(Agerholm J.S., 2003)
DUMPS	UMPS	Уридинмонофосфатсинтаза (дефицит уридинмонофосфатсинтазы; deficiency of uridine monophosphate synthase, DUMPS)	(R1247X)	(Shanks R.D., 1984)
FXID	FXI	Дефицит 11 фактора свертывания крови	76 п.н. Инсерция	(Marron B. M. et al.2004)
BC		Цитруллинемия	C→T	[J. L. Robinson]

## Фенотипические проявления генетических нарушений

Гаплотип	Описание
НН1	Аборт в первый триместр стельности
НН3	Эмбриональная смертность или аборт до наступления 60-го дня стельности
НН4	Эмбриональная смертность в течение первого месяца стельности
СVM	Прерывание беременности на разных сроках, рождение нежизнеспособного или больного молодняка, аномалия скелета (неправильное развитие позвоночных дисков, деформация или отсутствие позвонков, сколиоз, кифоз и другие изменения), иногда снижение живой массы, атрофия мышц на передних и задних конечностях
BLAD	Чаще всего заканчивается летальным исходом в первые месяцы жизни телят, проявляясь ослаблением иммунного ответа на инфекционные агенты (нарушением основных функций лейкоцитов, острой нейтрофилией, изменениями в сывороточных белках), нарушениями в дыхательной и пищеварительной системах (бронхопневмонией и диспепсией бактериальной этиологии)
FXID	У пораженных особей увеличивается время свертывания крови, снижается иммунный ответ и уровень фертильности, повышается восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям (включая мастит). Может появляться кровь в молоке и анемия.
DUMPS	У гетерозиготных особей наблюдаются мегабластоз тканей (например увеличение размеров эритроцитов), в то время как гомозиготы погибают в первые 40 дней эмбрионального развития, что приводит к яловости, длительному межотельному интервалу и невозможности осеменения.

## Типичные клинические проявления синдрома дефицита холестерина у телки голштинской породы

**HCD (haplotype cholesterol deficiency)** – голштинский гаплотип, ассоциированный с дефицитом холестерина. В настоящее время в разных странах очень высока степень распространения данного рецессивного дефекта в голштинских стадах – от 5 до 17 %.



### **Клиническая картина синдрома у больных телят (гомозигот):**

- отставание в росте и развитии, кахексия
- идиопатическая диарея, неподдающаяся медикаментозному лечению
- гипохолестеринемия или отсутствие холестерина в сыворотке крови, пониженный уровень гемоглобина, лейкоцитоз
- гибель телят в первые дни или месяцы жизни



## Типичные клинические проявления брахиспинального синдрома у телки голштинской породы



ВУ (Bovine Brachyspina Syndrome) – синдром брахиспина (короткий позвоночник) – генетическое заболевание, которое впервые было зарегистрировано в Дании в 2006 году.

### Клиническая картина синдрома у больных телят:

- значительное снижение живой массы
- укорочение позвоночника, выраженный сколиоз, пороки развития почти всех позвонков
- удлинение передних и задних конечностей
- брахигнатизм (нижний прикус)
- нарушение развития внутренних органов (ателектаз легких, гипертрофия стенок, дилатация полостей сердца, смещение аорты, дисплазия почек)

## Распространение генетически детерминированных заболеваний среди быков-производителей

Для анализа использовали данные, представленные на сайтах организаций-поставщиков спермопродукции, а также на сайте быки.рф. Выборка составила 901 животное.

<i>LoF</i> -мутация	Носители	Не тестированные
HH1	4	1
HH2	6	23
HH3	5	10
HH4	3	1
HH5	17	35
HH6	25	0
CVM	0	273
BLAD	0	282
DUMPS	0	313
FXID	0	2
HCD	4	427
BC	0	2



## Материалы и методы исследований

При анализе генотипов племенных коров, нетелей и телок проводили оценку частот встречаемости одиннадцати мутаций, ассоциированных с генетическими заболеваниями животных:

- **BLAD** и **CVM** – использовали готовый коммерческий набор реагентов для определения комплексной аномалии позвоночника (CVM) и дефицита лейкоцитарной адгезии (BLAD) у крупного рогатого скота (ООО «Синтол», Россия);
- **HCD, DUMPS, BC, FXID, BY, HH1, HH3, HH4, HH5** – исследования проводили на основе дизайна олигонуклеотидов, модификации и оптимизации протоколов ПЦР, предложенных F. Menzi с соавт. (2016 г.); С.В.Тюлькиным (2019 г.); В.М. Marron с соавт. (2004 г.); С. Charlier с соавт. (2012 г.); А. Khatib с соавт. (2020 г.).

HCD\_FW: 5-GGT GAC CAT CCT CTC TCT GC-3

HCD\_R: 5- AGT GGAA CCC AGC TCC ATTA -3

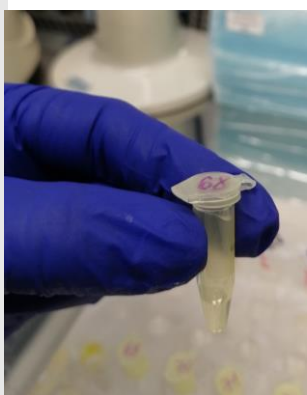
HCD\_FM: 5-CAC CTT

BY\_WT-F: 5-TGTTAGCCCAGCAGAGGA-3

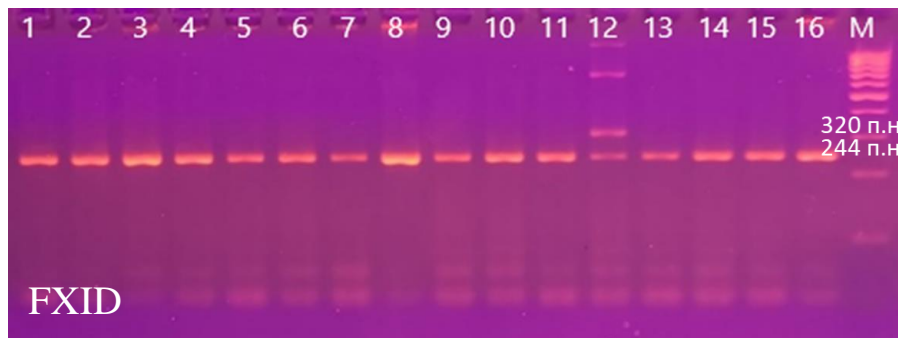
BY\_WT-R: 5-ATTCTGAATCCACTAGATGTC-3

BY\_M-F: 5-GCACACACCTATCTTACGGTAC-3

BY\_M-R: 5-GGGAGAAGAACTGAACAGATGG-3

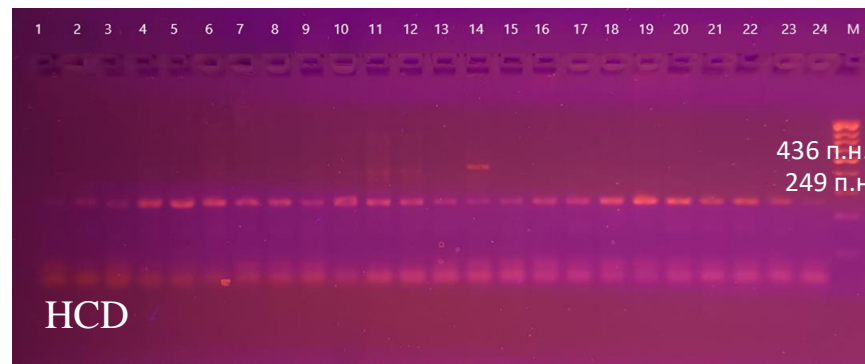


## Электрофореграмма ПЦР продукта при диагностике FXID и HCD

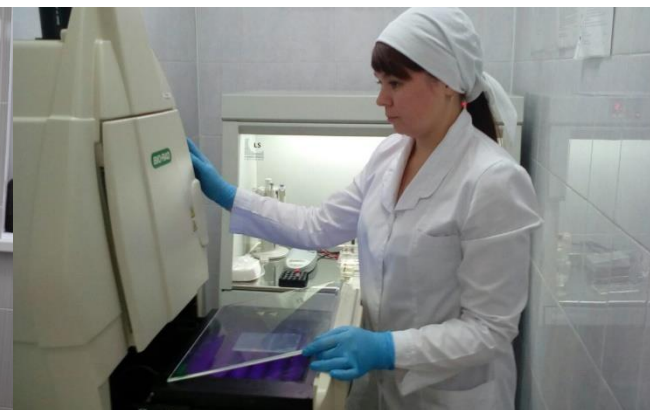
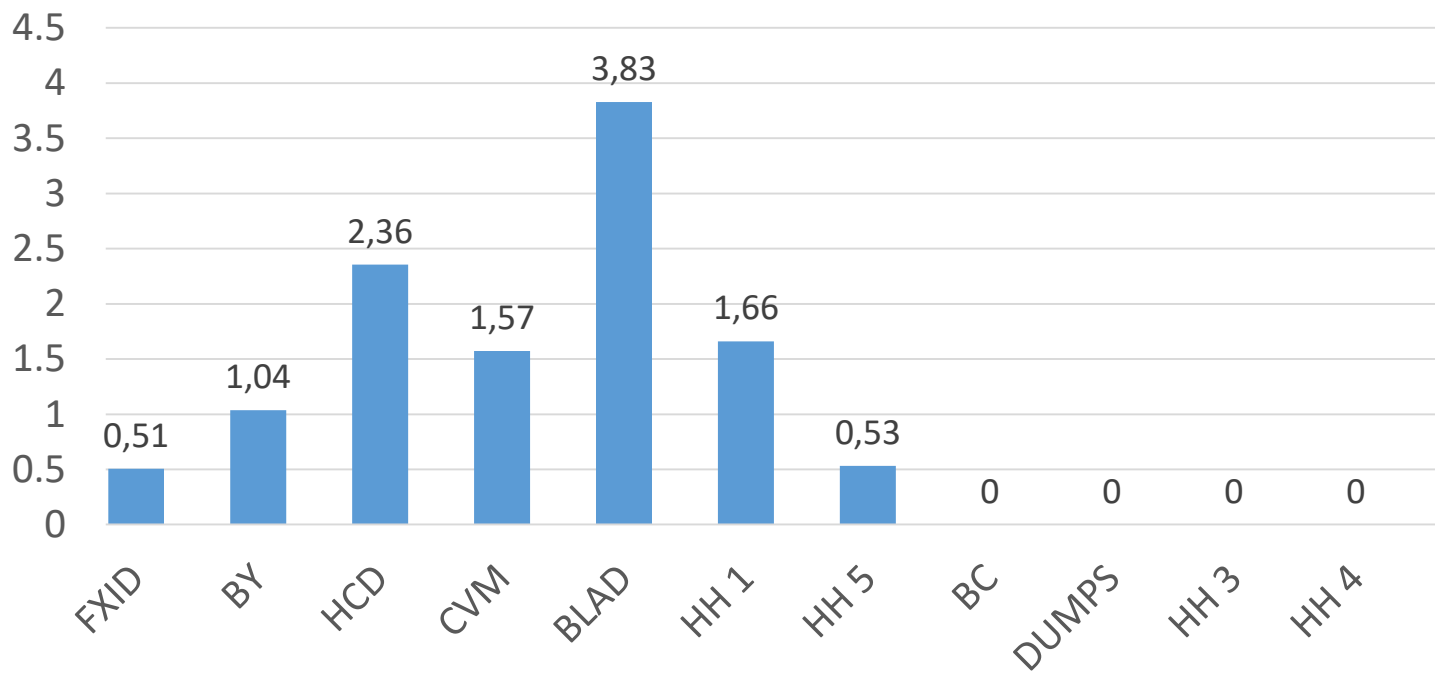


Образцы с номерами **1-11, 13-16** соответствуют здоровому генотипу (размеры фрагментов 244 п.н.).  
Образец **12** – носитель мутации FXID (размеры фрагментов 320 п.н.).  
«**М**» - размерный стандарт с «шагом» в 100 п.н. (от 100 до 1000 п.н.).

Образцы с номерами **1-13, 15-24** соответствуют здоровому генотипу (размеры фрагментов 249 п.н.).  
Образец **14** – носитель мутации HCD (размеры фрагментов 436 п.н.).



## Частота носителей LoF-мутаций, %



## Частота распространения аллеля *SVM* в популяциях крупного рогатого скота голштинской породы

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

Регион	Размер выборки	Частота носителей BLAD, %	Год публикации
Восточная Республика Уругвай	383	1,04	2021
Китайская Народная Республика	587	1,36	2012
	390	0,5	2020
	1633	0,37	2021
Республика Беларусь	2549	3,00	2015
	480	9,2	2017
	600	5,0	2020
	3 979	0,65	2021
Республика Индия	1250	3,23	2007
Российская Федерация	415	0,96	2010
	136	1,47	2010
	1566	2,17	2011
	2326	1,81	2012
	237	0,84	2014
	676	6,1	2015
	155	2,6	2015
	1698	0,94	2020
США	2025	14,1	1992
	815	13,3	1996
	6400	8,2	1996
Турецкая Республика	350	4,0	2010
	219	0,68	2016

## Отсутствие должного контроля по выявлению носителей генетических нарушений

**Пример 1.** Случаи распространения DUMPS в северно-американской популяции крупного рогатого скота голштинской породы. В результате в Северной Америке среди 3641 протестированных особей было выявлено 585 гетерозигот по рецессивному аллелю. В то же время в Европе было протипировано 1226 и выявлено 585 носителей. В ходе генеалогического анализа было установлено, что большинство носителей являются потомками выдающихся быков Happy- Herd Beautician и Needle-Lane Jon-Red.

**Пример 2.** Случай распространения ВС (цитруллинемия) в австралийской популяции крупного рогатого скота. Причина – использование быка производителя Linnack Kriss King и его потомков. При исследовании быков - производителей племенного предприятия по искусственному осеменению, было выявлено 13 носителей из 97 исследованных. Около 10% особей крупного рогатого скота являлись носителями рецессивного аллеля, а каждый 250-й теленок был носителем данного заболевания.



## ВЫВОДЫ

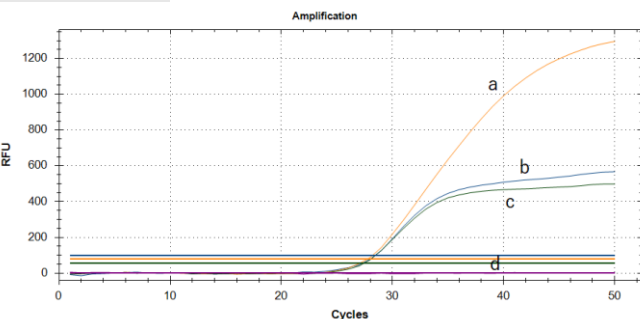


1. Проблема наличия мутаций, ассоциированных с генетически детерминированными заболеваниями и фертильностью актуальна для молочного скотоводства Уральского региона, поэтому следует проводить постоянную работу, направленную на выявление особей, несущих потенциально опасные аллельные варианты.

Согласно проведенному литературному обзору, полученные нами данные близки по значениям к средним по результатам зарубежных и отечественных исследований. Данный факт можно объяснить тем, что для разведения уральской популяции используются потомки выдающихся быков-производителей, разводимых на территории США.

2. Использование быков-производителей, являющихся носителями генетических аномалий, способствует насыщению локальных популяций крупного рогатого скота нежелательными рецессивными аллелями.

Необходимо учитывать информацию о статусе быков – производителей, племенных коров и телок при подборе родительских пар и планировании воспроизводства крупного рогатого скота.





## Контакты:

e-mail: [info@urfanic.ru](mailto:info@urfanic.ru)

Тел. 8(343) 257-20-44, 252-77-99