

О.Е. Лиходеевская ✉

Г.А. Лиходеевский

П.С. Богатова

Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

✉ [lixodeevskaya@mail.ru](mailto:lixodeevskaya@mail.ru)

Поступила в редакцию: 05.12.2024

Одобрена после рецензирования: 10.02.2025

Принята к публикации: 24.02.2025

© Лиходеевская О.Е., Лиходеевский Г.А., Богатова П.С.

Research article

 creative commons  
Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2025-392-03-62-68

Oksana E. Lihodeevskaya ✉

Georgiy A. Lihodeevskiy

Polina S. Bogatova

Ural State Agrarian University,  
Yekaterinburg, Russia✉ [lixodeevskaya@mail.ru](mailto:lixodeevskaya@mail.ru)

Received by the editorial office: 05.12.2024

Accepted in revised: 10.02.2025

Accepted for publication: 24.02.2025

© Likhodeevskaya O.E., Likhodeevskiy G.A., Bogatova P.S.

# Гаплотипы фертильности маточного поголовья крупного рогатого скота в Свердловской области

## РЕЗЮМЕ

Выявление летальных и нежелательных мутаций в популяциях маточного поголовья черно-пестрого скота остается актуальным, несмотря на то что быки-производители исследуются на широкий спектр известных генетических аномалий. Впервые в Свердловской области началось исследование маточного поголовья крупного рогатого скота молочного направления продуктивности на носительство летальных генов. Для исследования были отобраны по 48 половозрастных коров 2008–2013 годов рождения из четырех племенных организаций области. Генотипирование отобранных особей проводили на чипах GGP Bovine 150K. Проведенное генотипирование маточного поголовья подтвердило сохранение в стадах в скрытом состоянии мутантных форм аллелей генов CD18, APAF1, SDC2 и GART, вызывающих синдромы BLAD и гаплотипы фертильности HH1, HH3 и HH4 соответственно. Особей — носительниц патологии синдактилии, цитруллинемии и DUMPS обнаружено не было. Наибольшая доля гетерозиготных особей принадлежит летали HH1 (7%), доли носительства других мутаций не превышают 4%. По сельскохозяйственным организациям носительство распределено неравномерно в связи с индивидуальным подходом отдельного хозяйства к приобретению семени в племенных организациях по искусственному осеменению сельскохозяйственных животных. С помощью статистического анализа определены пять быков-производителей — носителей летальных аллелей, генеалогическим методом продемонстрирована высокая вероятность носительства мутаций для трех из них. Несмотря на выбытие быков-носителей, летальные формы гена могут сохраняться в поголовье за счет гетерозиготных коров. Полученные результаты демонстрируют широкую распространенность носительства исследуемых аллелей в большинстве генеалогических линий быков голштинского происхождения.

**Ключевые слова:** генетические маркеры, гаплотипы фертильности, крупный рогатый скот, селекция

**Для цитирования:** Лиходеевская О.Е., Лиходеевский Г.А., Богатова П.С. Гаплотипы фертильности маточного поголовья крупного рогатого скота в Свердловской области. *Аграрная наука*. 2025; 392(03): 62–68.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-392-03-62-68>

# Fertility haplotypes of the breeding stock of cattle in the Sverdlovsk region

## ABSTRACT

The detection of lethal and undesirable mutations in maternal Black Pied cattle populations remains relevant, despite bulls being routinely screened for a wide range of known genetic anomalies. For the first time in Sverdlovsk Oblast, a study has been initiated to investigate the carriage of lethal genes in dairy-oriented maternal cattle. For the study, 48 sexually mature cows born between 2008 and 2013 were selected from four breeding organizations in the region. Genotyping of the sampled individuals was performed using GGP Bovine 150K chips. The genotyping confirmed the latent persistence of mutant allele forms of the CD18, APAF1, SDC2, and GART genes in the herds, which cause BLAD syndrome and fertility haplotypes HH1, HH3, and HH4, respectively. No carriers of syndactyly, citrullinemia, or DUMPS pathologies were identified. The highest proportion of heterozygous individuals was associated with the lethal HH1 haplotype (7%), while the carriage rates for other mutations did not exceed 4%. The distribution of carriers across agricultural enterprises was uneven, reflecting individual farm practices in sourcing semen from breeding organizations for artificial insemination. Statistical analysis identified five carrier bulls with lethal alleles, and genealogical methods demonstrated a high probability of mutation carriage for three of them. Despite the removal of carrier bulls, lethal gene forms may persist in the population through heterozygous cows. The results highlight the widespread prevalence of the studied alleles across most genealogical lines of Holstein-origin bulls.

**Key words:** genetic markers, fertility haplotypes, cattle, breeding

**For citation:** Lihodeevskaya O.E., Lihodeevskiy G.A., Bogatova P.S. Fertility haplotypes of the breeding stock of cattle in the Sverdlovsk region. *Agrarian science*. 2025; 392(03): 62–68 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-392-03-62-68>

## Введение/Introduction

Генетические маркеры, связанные с эмбриональной, постэмбриональной смертностью и долей успешных осеменений, называются гаплотипами фертильности. Для голштинской породы описаны 10 таких маркеров [1].

BLAD — летальное аутосомно-рецессивное заболевание [2], которое, как известно, встречается у крупного рогатого скота голштинской породы во всем мире. Болезнь появилась в результате миссенс-мутации в гене *CD18*, приведшей к замене аспарагиновой кислоты в позиции 128 на глицин в мембранном белке  $\beta 2$ -интегрин [3, 4]. Вследствие мутации экспрессия белка снижается, что влечет за собой нарушение адгезии лейкоцитов. Проявляется иммунная недостаточность слизистых оболочек. Гомозиготы по данному синдрому погибают в возрасте до одного года [5].

В Российской Федерации в регионах зафиксирована различная частота встречаемости носительства синдрома BLAD. В различных регионах Российской Федерации выявлены следующие доли носителей: Свердловская область — 3,6% [6]; Ленинградская область — 2,6% [7]; Хабаровский край — менее 1% [8]; Республика Татарстан — носителей не обнаружено [9, 10].

Исследование общего поголовья Российской Федерации выявило долю гетерозигот по данному синдрому на уровне 2,94% [11]. Гаплотип HH1 связан с нонсенс-мутацией в гене *APAF1* (апоптотический протеаза-активирующий фактор 1), которая приводит к замене аминокислоты глутамин в позиции 579 на стоп-кодон [12]. *APAF1* играет ключевую роль в правильном эмбриональном развитии, так как инициирует процессы апоптоза [13]. Следовательно, гаплотип HH1 на различных этапах беременности влияет на эмбриональную смертность [14]. Причиной гаплотипа HH3 является миссенс-мутация в позиции 1135 с фенилаланина на серин в домене НТФазы — белка структурной поддержки хромосом 2 (гене *SMC2*) [15, 16].

Белок *SMC2* играет ключевую роль в процессе конденсации хромосом, их разделении во время клеточного деления и репарации ДНК [17]. Данный гаплотип в рецессивном гомозиготном состоянии приводит к эмбриональной гибели в течение первых 60 суток беременности [14]. HH4 вызван миссенс-мутацией, в результате которой в гене *GART* (фосфорибозилглицинамид-синтаза) происходит замена аспарагина на треонин в позиции 290 и данная мутация вызывает гибель эмбриона [18].

*GART* критически важен для нормального эмбрионального развития, поскольку участвует в синтезе пуриновых оснований [19]. Генотипирование российского поголовья голштинизированного черно-пестрого показало, что 1,83% являются носителями дефектного аллеля *APAF1*, 2,98% — *SMC2*, 1,04% — *GART* [20]. В другом исследовании

в отечественной популяции молочного скота обнаружены 6,39% носительниц HH1, 1,48% — HH3, 0,52% — HH4 [11].

DUMPS — это патология, возникающая в результате миссенс-мутации цистеина в позиции 405 на тирозин в ферменте уридин-5'-монофосфат синтазы (UMPS) [21]. Этот фермент катализирует реакцию превращения оротовой кислоты в предшественника цитозина и тимина [22]. Вследствие нарушения синтеза азотистых оснований процессы деления клеток прекращаются и эмбрион-мутант погибает в течение месяца с начала беременности [23].

В Российской Федерации, согласно работе Khatib *et al.* (2020 г.), мутация DUMPS не обнаружена. Нонсенс-мутация в гене *ASS1*, приводящая к появлению в соответствующем белке стоп-кодона на 86-й позиции вместо аланина, — причина развития цитруллинемии [24]. Образование стоп-кодона приводит к недостаточной активности фермента аргининосукцинатсинтазы [23], в крови повышается уровень аммиака из-за нарушения цикла мочевины [25]. Синдактилию, или мулфут, у голштинского скота связывали с двумя миссенс-мутациями в 33-м экзоне гена *LRP4*: первая приводит к замене в позиции 1621 аспарагина на лизин, а вторая в позиции 1647 — пролина на лизин в белке *LRP4* [26], однако в более поздней работе того же коллектива авторов связь последней мутации и заболевания была исключена [27].

Болезнь приводит к сращению функциональных фаланг у крупного рогатого скота, что затрудняет или делает невозможным содержание больных животных [22]. Бычья разветвленная кардиомиопатия (BDCMP) вызвана нонсенс-мутацией в гене *OPA3*, в результате в 115-й позиции соответствующего белка глутамин заменяется на стоп-кодон [28]. Из-за мутации развивается патология миокарда, что в итоге приводит к тяжелой правосторонней сердечной недостаточности из-за систолической дисфункции сердечной мышцы, а сердце увеличивается в два раза из-за расширения обоих желудочков. Животные-мутанты в некоторых случаях погибают в течение года жизни, а средняя продолжительность жизни составляет от 2 до 4 лет [29].

*Цель данной работы* — определить наличие и распределение носителей летальных мутаций (BLAD, HH1, HH3, HH4) и других генетических патологий (синдактилия, цитруллинемия, DUMPS) среди маточного поголовья скота молочного направления продуктивности в Свердловской области.

## Материалы и методы исследования / Materials and methods

Исследование проводили в четырех племенных организациях Свердловской области. Организации были сходны по условиям содержания, кормления. С 2008 по 2014 год в отобранных

племенных организациях использовали одного поставщика спермопродукции<sup>1</sup>.

Для генотипирования отбирали кровь из подхвостовой вены в пробирки с ЭДТА. В каждой организации в группу исследования были отобраны 48 половозрастных коров 2008–2013 гг. рождения, что составило 5–10% от маточного поголовья.

Выделение ДНК проводили с помощью набора «ДНК-Экстран-1» (ООО «Синтол», Россия) в соответствии с предложенной в инструкции методикой. Генотипирование экстрагированной ДНК на чипах GGP Bovine 150K (Illumina, США) проводили в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Биоресурсы и биоинженерия сельскохозяйственных животных» на базе ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста (г. Подольск). Дальнейшая биоинформатическая обработка сырых данных была проведена специалистами лаборатории молекулярных и биологических исследований ФГБОУ ВО Уральский ГАУ (г. Екатеринбург).

Исследования проводились с соблюдением требований, изложенных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года № 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей<sup>2</sup>, и принципов обращения с животными, согласно статье 4 ФЗ РФ № 498-ФЗ<sup>3</sup>.

Данные о происхождении образцов были взяты из базы ИАС «СЕЛЭКС» (Россия). Родословную быков, отцов исследуемой популяции коров, реконструировали по каталогам племенной организации по искусственному осеменению<sup>4</sup> (Россия) и базы данных STgenetics<sup>5</sup> (США).

Полученные данные биометрически обрабатывали в среде программирования R<sup>6</sup>, там же проводили точный тест Фишера — `fisher.test()`.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

В исследованной популяции крупного рогатого скота Свердловской области было обнаружено носительство по пяти маркерам летальных мутаций из восьми (табл. 1). Не были выявлены маркеры синдактилии, цитруллинемии и DUMPS.

Наиболее распространен в исследованном поголовье мутантный аллель гена *APAF1*. Обнаружены 14 носителей этого варианта гена, его частота составляет 0,037. Коров — носительниц гаплотипов фертильности BLAD и HH3 выявлено по 7 голов с частотой соответствующего аллеля 0,018. Выявлены шесть особей, гетерозиготных

по гаплотипу HH4, и частота встречаемости соответствующего мутантного аллеля в популяции равна 0,016. По маркеру BDCMP была обнаружена лишь одна гетерозиготная корова.

Полученные результаты соответствуют ранним исследованиям носительства летальных мутаций крупного рогатого скота в Российской Федерации. Доли носительства BLAD остаются достаточно высокими в Свердловской области по сравнению с другими регионами Российской Федерации [7–10]. Та же картина наблюдается с HH1, HH3 и HH4, доли носительства которых превышают таковые по России [11, 20].

Оценка равновесия частот аллелей и генотипов методом хи-квадрат показала, что наблюдаемые генотипы соответствуют ожидаемым.

Наблюдаются различия в долях коров-носительниц между сельхозорганизациями, результаты представлены в таблице 2. Причина большей распространенности летальных мутаций в одних сельхозорганизациях и меньшей в других

**Таблица 1. Результаты генотипирования поголовья голштинизированного черно-пестрого скота по маркерам, связанным с заболеваниями (N = 192):**  
Ho — доминантная гомозигота; He — гетерозигота

*Table 1. Results of genotyping of Holsteinized black-and-white cattle by markers associated with diseases:*  
Ho is a dominant homozygote; He is a heterozygote

Маркер	Всего			
	Ho, %	Ho, n	He, %	He, n
Синдактилия	100	192	0	0
BLAD	96,35	185	3,65	7
DUMPS	100	192	0	0
HH1	92,71	178	7,29	14
HH3	96,35	185	3,65	7
HH4	96,88	186	3,12	6
BDCMP	99,48	191	0,52	1
Цитруллинемия	100	192	0	0

**Таблица 2. Доли и число особей — носителей мутаций внутри хозяйств. Показаны только выявленные маркеры:** ПО — племенная организация, He — гетерозигота

*Table 2. Proportions and number of individuals carrying mutations within farms. Only the identified markers are shown:* PO — breeding organization, He — heterozygote

Маркер	ПО № 1		ПО № 2		ПО № 3		ПО № 4	
	He, %	He, n	He, %	He, n	He, %	He, n	He, %	He, n
BLAD	4,17	2	8,33	4	2,08	1	0	0
HH1	6,25	3	18,75	9	0	0	4,17	2
HH3	0	0	0	0	8,33	4	6,25	3
HH4	10,42	5	2,08	1	0	0	0	0
BDCMP	2,08	1	0	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> В соответствии с желанием представителей сельскохозяйственных организаций сохранить анонимность племенным организациям случайным образом были присвоены номера от 1 до 4.

<sup>2</sup> Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. [https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive\\_201063\\_rus.pdf](https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf)

<sup>3</sup> Федеральный закон от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

<sup>4</sup> Архив каталогов АО «Уралплемцентр» [электронный ресурс]. — URL: <https://uralplem.ru/katalog-2024-25/arkhiv-katalogov> (дата обращения: 17.02.2024).

<sup>5</sup> STgenetics [электронный ресурс]. — URL: <https://www.stgen.com/default.aspx?language=english&type=General> (дата обращения: 17.02.2024).

<sup>6</sup> R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021 [электронный ресурс]. — URL: <https://www.R-project.org/> (дата обращения: 07.12.2023).

при общих равных может быть следствием зоотехнической работы в конкретных хозяйствах. В частности, зоотехник при подборе быков-производителей может руководствоваться необходимостью решения конкретных задач (например, повышения качества молока или улучшения экстерьерных характеристик потомства) либо ставит во главу угла легкость отела и т. д.

Всё это приводит к преобладанию в различных сельскохозяйственных организациях потомков одних быков над другими. Так, на племенную организацию № 2 приходится свыше 57% от общего числа носительниц синдрома BLAD и более 64% случаев носительства гаплотипа HH1, свыше 83% всех носителей летального заболевания HH4 наблюдаются в племенной организации № 1. Только HH3 встречен в приблизительно равных пропорциях (57% и 43%) в племенной организации № 3 и племенной организации № 4 соответственно.

Общее число генотипированных особей для целей исследования в каждом предприятии составляло 48 голов из этого числа: 8,3% в племенной организации № 3 являлись носительницами рецессивного заболевания HH3; 10,4% оказались гетерозиготны по гаплотипу HH4 в племенной организации № 1; почти пятая часть исследованного молочного скота в племенной организации № 2 была гетерозиготна по маркеру HH1. Наиболее распространенными оказались маркеры BLAD и HH1, встреченные сразу в трех организациях.

В ходе исследования выявили племенных быков, которые потенциально являются носителями летальных мутаций и имеют более трех гетерозиготных потомков. Гипотезу о носительстве летальных мутаций среди быков-производителей проверили методом точного теста Фишера. Для этого из прогенотипированных особей выделили носительниц и их здоровых сестер. Влияние генотипа матери в данном случае считали минимальным; все дочери одного отца были от разных матерей. Наблюдаемые количества гетерозигот в потомстве быка сравнивали с ожидаемым количеством гетерозигот, полученных в результате скрещивания гомозиготы (мать) с гетерозиготой (отец). В таблице 3 представлены результаты анализа.

С вероятностью свыше 50% носителями гаплотипа HH1 являются быки Луч (3) и Твин (3602),

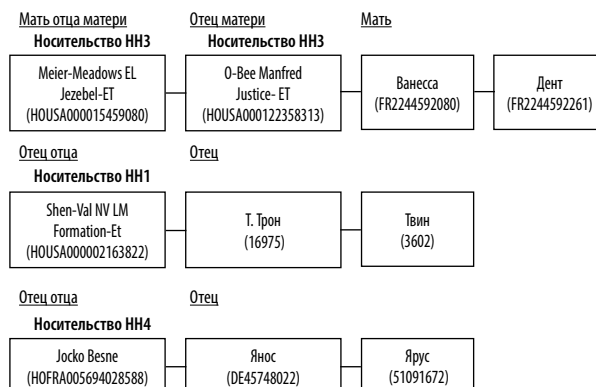
гаплотипа HH3 — Дент (2244592261) и Маркус (150530), гаплотипа HH4 — Ярус (51091672). Большинство потомков Луча и Твина находились в ПО № 2, Дента — в ПО № 3 и 4, Яруса — в ПО № 1.

Провели исследование родословной этих быков, используя каталоги племенной организации по искусственному осеменению и базу данных STgenetics. Так, выяснилось, что мать отца матери — Дента Meier-Meadows EL Jezebel-ET (HOUSA000015459080) — носительница летали HH3. Отец отца Твина Shen-Val NV LM Formation-Et (HOUSA000002163822) оказался носителем мутантного аллеля HH1. Отец отца Яруса был Jocko Besne (HOFRA005694028588), через которого пошло широкое распространение гаплотипа HH4 [Зиновьева, 2016 г.]. В родословной по отцовской линии быка Маркуса носители обнаружены не были, провести поиск материнской линии не удалось. Родословную Луча установить не удалось. Упрощенное генеалогическое древо быков с предполагаемым носительством, включающее только предков-носителей, представлено на рисунке 1.

Стоит отметить, что при проверке каталогов племенной организации по искусственному осеменению сельскохозяйственных животных с 2014 по 2021 год последним быком, семя которого еще представлено в каталоге на момент 2016 года,

**Рис. 1.** Упрощенное генеалогическое древо быков с предполагаемым носительством. Показаны только предки-носители. Жирным шрифтом показано подтвержденное носительство в соответствии с базой данных STgenetics

**Fig. 1.** Simplified family tree of bulls with a presumed carrier. Only the ancestral carriers are shown. The bold font shows the confirmed carrier according to the STgenetics database



**Таблица 3. Быки-производители и доли их потомства — носителей летальных мутаций: He — гетерозигота**

**Table 3. Breeding bulls and the proportion of their offspring — carriers of lethal mutations: He — heterozygote**

Бык	Число потомков	BLAD He, n	HH1 He, n	HH3 He, n	HH4 He, n	BDCMP He, n	Линия
Дент	4	0	0	3*	0	0	Рефлекшн Соверинг 198998
Лексус	11	0	1	0	0	0	Вис Бэк Айдиал 1013415
Луч	8	1	2*	0	0	0	Силинг Трайджун Рокит 252803
Маркус	7	1	0	2*	0	0	Вис Бэк Айдиал 1013415
Реверс	12	0	1	0	0	0	Монтвик Чифтейн 95679
Скотт	7	0	0	1	0	0	Рефлекшн Соверинг 198998
Твин	13	2	5*		0	0	Вис Бэк Айдиал 1013415
Ярус	8	2	2	0	6*	1	Вис Бэк Айдиал 1013415

Примечание: \* расщепление соответствует ожидаемому.

Note: segregation of genes corresponds to the expected.



был Дент (2244592261). После 2016 года быки либо их потомки, которые, по заключению авторов, могут быть потенциальными носителями, более не представлены в каталогах данной племенной организации.

Выбытие быков в первую очередь связано с введением обязательного генетического тестирования быков-производителей. Однако летальные гены могут долгое время сохраняться в поголовье за счет коров-носительниц.

### Выводы/Conclusions

Проведенное авторами генотипирование по леновозрастного поголовья молочного направления продуктивности по четырем племенным организациям в поголовье Свердловской области показало присутствие носителей заболеваний BLAD, HH1, HH3, HH4 и BDCMP.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-26-00260. <https://rscf.ru/project/23-26-00260/>

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зиновьева Н.А. Гаплотипы фертильности голштинского скота. *Сельскохозяйственная биология*. 2016; 51(4): 423–435. <https://doi.org/10.15389/agrobology.2016.4.423rus>
2. Kehrli M.E. Jr. *et al.* Molecular definition of the bovine granulocytopenia syndrome: Identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein. *American Journal of Veterinary Research*. 1990; 51(11): 1826–1836. <https://doi.org/10.2460/ajvr.1990.51.11.1826>
3. Tammen I. *et al.* An improved DNA test for bovine leucocyte adhesion deficiency. *Research in Veterinary Science*. 1996; 60(3): 218–221. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(96\)90042-9](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(96)90042-9)
4. Nagahata H. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A Review. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2004; 66(12): 1475–1482. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.1475>
5. Ribeiro A.L., Baron E.E., Martinez M.L., Coutinho L.L. PCR screening and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein and Gir cattle in Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. 2000; 23(4): 831–834. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572000000400021>
6. Lihodeevskaya O.E., Lihodeevskiy G.A., Stepanova V.V. BLAD and CVM in the genetic structure of the cattle breeding stock in the Sverdlovsk region. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 677: 042037. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/677/4/042037>
7. Деметьева Н.В., Митрофанова О.В., Кудинов А.А. Анализ частоты встречаемости трех рецессивных летальных мутаций у коров Ленинградской области. *Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета*. 2015; 39: 136–143. <https://www.elibrary.ru/uxwmdj>
8. Шукурова Е.Б. BLAD-синдром у крупного рогатого скота черно-пестрого корня, разводимого в Хабаровском крае. *Евразийский союз ученых*. 2014; (8–10): 100–101. <https://www.elibrary.ru/xgwwkb>
9. Ахметов Т.М., Тюлькин С.В., Валиуллина Э.Ф. Генотипирование коров по локусам каппа-казеина, бета-лактоглобулина и BLAD-мутации. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2011; 205: 11–17. <https://www.elibrary.ru/oiglel>
10. Крюков В.И., Шалимова О.А., Друшляк Н.Г., Пикунова А.В. ДНК-диагностика в селекции крупного рогатого скота. *Вестник Орловского государственного аграрного университета*. 2012; (1): 62–67. <https://www.elibrary.ru/pwuiut>
11. 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. <https://www.elibrary.ru/wvdvmw>

Особей — носительниц патологии синдактилии, цитруллинемии и DUMPS обнаружено не было. Наибольшая доля гетерозиготных особей принадлежит летали HH1 — 7%, доли носительства других мутаций не превышают 4%.

По племенным организациям носительство распределено неравномерно в связи с индивидуальным подходом специалистов хозяйства к подбору быков-производителей при приобретении семени на станциях по искусственному осеменению сельскохозяйственных животных.

Определены пять быков-производителей — носителей летальных аллелей. Генеалогическим методом продемонстрирована высокая вероятность носительства мутаций для трех из них. Несмотря на выбытие быков-носителей, летальные формы гена могут сохраняться в поголовье за счет гетерозиготных коров.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

### FUNDING

The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation No. 23-26-00260. <https://rscf.ru/project/23-26-00260/>

### REFERENCES

1. Zinovieva N.A. Haplotypes affecting fertility in Holstein cattle. *Agricultural Biology*. 2016; 51(4): 423–435. <https://doi.org/10.15389/agrobology.2016.4.423eng>
2. Kehrli M.E. Jr. *et al.* Molecular definition of the bovine granulocytopenia syndrome: Identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein. *American Journal of Veterinary Research*. 1990; 51(11): 1826–1836. <https://doi.org/10.2460/ajvr.1990.51.11.1826>
3. Tammen I. *et al.* An improved DNA test for bovine leucocyte adhesion deficiency. *Research in Veterinary Science*. 1996; 60(3): 218–221. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(96\)90042-9](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(96)90042-9)
4. Nagahata H. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A Review. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2004; 66(12): 1475–1482. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.1475>
5. Ribeiro A.L., Baron E.E., Martinez M.L., Coutinho L.L. PCR screening and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein and Gir cattle in Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. 2000; 23(4): 831–834. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572000000400021>
6. Lihodeevskaya O.E., Lihodeevskiy G.A., Stepanova V.V. BLAD and CVM in the genetic structure of the cattle breeding stock in the Sverdlovsk region. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 677: 042037. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/677/4/042037>
7. Dementieva N.V., Mitrofanova O.V., Kudinov A.A. Analysis of frequency of three recessive lethal mutations in cows in Leningrad region. *Izvestiya Saint-Petersburg State Agrarian University*. 2015; 39: 136–143 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/uxwmdj>
8. Shukurova E.B. BLAD-syndrome in black-and-white bred cattle in the Khabarovsk Territory. *Eurasian Union of Scientists*. 2014; (8–10): 100–101 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/xgwwkb>
9. Akhmetov T.M., Tyulkin S.V., Valiullina E.F. Studying of genotypes cows on loci kappa-casein, beta-lactoglobulin and BLAD-mutation. *Scientific notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2011; 205: 11–17 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/oiglel>
10. Kryukov V.I., Shalimova O.A., Drushlyak N.G., Pikunova A.V. DNA-diagnostics in cattle breeding. *Vestnik OreIGA*. 2012; (1): 62–67 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/pwuiut>
11. 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. <https://www.elibrary.ru/wvdvmw>

12. Adams H.A. *et al.* 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(8): 6693–6701. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10517>
13. De Zio D., Maiani E., Cecconi F. *Apaf1* in embryonic development — shaping life by death, and more. *International Journal of Developmental Biology*. 2015; 59(1–3): 33–39. <https://doi.org/10.1387/ijdb.150047dd>
14. 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*. 2011; 94(12): 6153–6161. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4624>
15. McClure M.C. *et al.* Bovine Exome Sequence Analysis and Targeted SNP Genotyping of Recessive Fertility Defects BH1, HH2, and HH3 Reveal a Putative Causative Mutation in *SMC2* for HH3. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e92769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092769>
16. Pausch H. *et al.* Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics*. 2015; 16: 312. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1483-7>
17. Schmiesing J.A., Ball A.R. Jr., Gregson H.C., Alderton J.M., Zhou S., Yokomori K. Identification of two distinct human SMC protein complexes involved in mitotic chromosome dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(22): 12906–12911. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12906>
18. Fritz S. *et al.* Detection of Haplotypes Associated with Prenatal Death in Dairy Cattle and Identification of Deleterious Mutations in *GART*, *SHBG* and *SLC37A2*. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e65550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065550>
19. Ng A., Uribe R.A., Yieh L., Nuckels R., Gross J.M. Zebrafish mutations in *gart* and *paics* identify crucial roles for de novo purine synthesis in vertebrate pigmentation and ocular development. *Development*. 2009; 136(15): 2601–2611. <https://doi.org/10.1242/dev.038315>
20. Romanenkova O.S. *et al.* The distribution for Lof mutations in the *FANCI*, *APAF1*, *SMC2*, *GART*, and *APOB* genes of the Russian Holstein cattle population. *Journal of Animal Science*. 2017; 95(S4): 83. <https://doi.org/10.2527/asasann.2017.168>
21. Schwenger B., Schöber S., Simon D. DUMPS Cattle Carry a Point Mutation in the Uridine Monophosphate Synthase Gene. *Genomics*. 1993; 16(1): 241–244. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1165>
22. Casas E., Kehrli M.E. Jr. A Review of Selected Genes with Known Effects on Performance and Health of Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*. 2016; 3: 113. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00113>
23. Čítek J., Bláhová B. Recessive disorders — a serious health hazard?. *Journal of Applied Biomedicine*. 2004; 2(4): 187–194. <http://doi.org/10.32725/jab.2004.022>
24. Dennis J.A., Healy P.J., Beaudet A.L., O'Brien W.E. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86(20): 7947–7951. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7947>
25. Healy P.J., Harper P., Dennis J.A. Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. *Australian Veterinary Journal*. 1990; 67(7): 255–258. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1990.tb07780.x>
26. Drögemüller C. *et al.* Congenital syndactyly in cattle: four novel mutations in the low density lipoprotein receptor-related protein 4 gene (*LRP4*). *BMC Genetics*. 2007; 8: 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-5>
27. Eager K.L.M. *et al.* The previously reported *LRP4* c. 4940C > T variant is not associated with syndactyly in cattle. *Animal Genetics*. 2021; 52(3): 380–381. <https://doi.org/10.1111/age.13061>
28. Owczarek-Lipska M. *et al.* A nonsense mutation in the optic atrophy 3 gene (*OPA3*) causes dilated cardiomyopathy in Red Holstein cattle. *Genomics*. 2011; 97(1): 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.09.005>
29. König F. *et al.* Bovine cardiomyopathy, pathomorphogenic and biochemical studies in yearling steers. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 1990; 132: 439–440.
12. Adams H.A. *et al.* 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(8): 6693–6701. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10517>
13. De Zio D., Maiani E., Cecconi F. *Apaf1* in embryonic development — shaping life by death, and more. *International Journal of Developmental Biology*. 2015; 59(1–3): 33–39. <https://doi.org/10.1387/ijdb.150047dd>
14. 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*. 2011; 94(12): 6153–6161. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4624>
15. McClure M.C. *et al.* Bovine Exome Sequence Analysis and Targeted SNP Genotyping of Recessive Fertility Defects BH1, HH2, and HH3 Reveal a Putative Causative Mutation in *SMC2* for HH3. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e92769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092769>
16. Pausch H. *et al.* Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics*. 2015; 16: 312. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1483-7>
17. Schmiesing J.A., Ball A.R. Jr., Gregson H.C., Alderton J.M., Zhou S., Yokomori K. Identification of two distinct human SMC protein complexes involved in mitotic chromosome dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(22): 12906–12911. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12906>
18. Fritz S. *et al.* Detection of Haplotypes Associated with Prenatal Death in Dairy Cattle and Identification of Deleterious Mutations in *GART*, *SHBG* and *SLC37A2*. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e65550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065550>
19. Ng A., Uribe R.A., Yieh L., Nuckels R., Gross J.M. Zebrafish mutations in *gart* and *paics* identify crucial roles for de novo purine synthesis in vertebrate pigmentation and ocular development. *Development*. 2009; 136(15): 2601–2611. <https://doi.org/10.1242/dev.038315>
20. Romanenkova O.S. *et al.* The distribution for Lof mutations in the *FANCI*, *APAF1*, *SMC2*, *GART*, and *APOB* genes of the Russian Holstein cattle population. *Journal of Animal Science*. 2017; 95(S4): 83. <https://doi.org/10.2527/asasann.2017.168>
21. Schwenger B., Schöber S., Simon D. DUMPS Cattle Carry a Point Mutation in the Uridine Monophosphate Synthase Gene. *Genomics*. 1993; 16(1): 241–244. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1165>
22. Casas E., Kehrli M.E. Jr. A Review of Selected Genes with Known Effects on Performance and Health of Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*. 2016; 3: 113. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00113>
23. Čítek J., Bláhová B. Recessive disorders — a serious health hazard?. *Journal of Applied Biomedicine*. 2004; 2(4): 187–194. <http://doi.org/10.32725/jab.2004.022>
24. Dennis J.A., Healy P.J., Beaudet A.L., O'Brien W.E. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86(20): 7947–7951. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7947>
25. Healy P.J., Harper P., Dennis J.A. Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. *Australian Veterinary Journal*. 1990; 67(7): 255–258. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1990.tb07780.x>
26. Drögemüller C. *et al.* Congenital syndactyly in cattle: four novel mutations in the low density lipoprotein receptor-related protein 4 gene (*LRP4*). *BMC Genetics*. 2007; 8: 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-8-5>
27. Eager K.L.M. *et al.* The previously reported *LRP4* c. 4940C > T variant is not associated with syndactyly in cattle. *Animal Genetics*. 2021; 52(3): 380–381. <https://doi.org/10.1111/age.13061>
28. Owczarek-Lipska M. *et al.* A nonsense mutation in the optic atrophy 3 gene (*OPA3*) causes dilated cardiomyopathy in Red Holstein cattle. *Genomics*. 2011; 97(1): 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.09.005>
29. König F. *et al.* Bovine cardiomyopathy, pathomorphogenic and biochemical studies in yearling steers. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 1990; 132: 439–440.

#### ОБ АВТОРАХ

**Оксана Евгеньевна Лиходеевская**

кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярных и биологических исследований

lixodeevskaya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5976-6030>

**Георгий Александрович Лиходеевский**

младший научный сотрудник

georglihodey@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2616-2166>

**Полина Сергеевна Богатова**

младший научный сотрудник

bogatova.p.s@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6584-2394>

Уральский государственный аграрный университет,  
ул. Карла Либкнехта, 42, Екатеринбург, 620075,  
Россия

#### ABOUT THE AUTHORS

**Oksana Evgenievna Lihodeevskaya**

Candidate of Science in Biology, Associate Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Biological Research

lixodeevskaya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5976-6030>

**Georgiy Alexandrovich Lihodeevskiy**

Junior Researcher

georglihodey@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2616-2166>

**Polina Sergeevna Bogatova**

Junior Researcher

bogatova.p.s@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6584-2394>

Ural State Agrarian University,  
42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, 620075,  
Russia

Россия/ Уфа

18-21 марта 2025

Агропромышленный форум



**Агро  
Комплекс**

35-Я ЮБИЛЕЙНАЯ  
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

По вопросам участия  
в выставке:

+7 (347) 246-42-00

agro@bvkexpo.ru

По вопросам участия  
в форуме:

+7 (347) 246-42-81

yudin@bvkexpo.ru

Реклама. ООО «БВК», ИНН 0278179329

