

УДК 636.2.034: 575.174.015.3

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2025-399-10-121-132

Е.И. Тарасова ✉

Е.А. Сизова

Е.В. Яушева

С.В. Лебедев

Федеральный научный центр
биологических систем
и агротехнологий Российской
академии наук, Оренбург, Россия

✉ ekaterina45828@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.04.2025

Одобрена после рецензирования: 11.09.2025

Принята к публикации: 26.09.2025

© Тарасова Е.И., Сизова Е.А., Яушева Е.В.,
Лебедев С.В.

Research article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2025-399-10-121-132

Ekaterina I. Tarasova ✉

Elena A. Sizova

Elena V. Yausheva

Svyatoslav V. Lebedev

Federal Research Centre of Biological
Systems and Agrotechnologies
of the Russian Academy of Sciences,
Orenburg, Russia

✉ ekaterina45828@mail.ru

Received by the editorial office: 16.04.2025

Accepted in revised: 11.09.2025

Accepted for publication: 26.09.2025

© Tarasova E.I., Sizova E.A., Yausheva E.V.,
Lebedev S.V.

Ассоциация полиморфизма rs8193046 гена TLR4 с элементным составом сыворотки крови коров красной степной породы

РЕЗЮМЕ

В последние годы изучение генетических факторов, влияющих на иммунный ответ, устойчивость к заболеваниям и продуктивность животных, привлекает значительное внимание селекционеров. Одним из таких факторов является толл-подобный рецептор 4 (TLR4), который играет ключевую роль в иммунном ответе. Рецептор реагирует на липополисахаридные компоненты бактериальной клеточной стенки. У крупного рогатого скота идентифицированы 10 функциональных TLR (от TLR1 до TLR10), каждый из которых эволюционировал для распознавания специфических патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Генетические полиморфизмы в генах TLR могут влиять на обмен веществ, связанный с усвоением и распределением макро- и микро-элементов, а также определять различия в их содержании в тканях и сыворотке крови. Цель данного исследования — изучение влияния полиморфизма rs8193046 гена TLR4 на содержание лейкоцитов и элементный состав сыворотки крови коров красной степной породы.

Впервые была выявлена связь аллельных вариантов гена TLR4 с содержанием элементов в сыворотке крови и показателями иммунитета у дойных коров этой породы. Генотип GG гена TLR4 был ассоциирован с более высоким содержанием макроэлементов, таких как кальций и фосфор, а также с более низким уровнем токсичных микроэлементов, включая кадмий. Наличие носителей альтернативных аллелей в стаде красной степной породы открывает возможности для селекции, направленной на повышение резистентности к инфекционным заболеваниям.

Ключевые слова: TLR4, rs8193046, элементный состав, сыворотка крови, молочные коровы, красный степной скот

Для цитирования: Тарасова Е.И., Сизова Е.А., Яушева Е.В., Лебедев С.В. Ассоциация полиморфизма rs8193046 гена TLR4 с элементным составом сыворотки крови коров красной степной породы. *Аграрная наука*. 2025; 399(10): 121–132.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-399-10-121-132>

Association of the rs8193046 polymorphism of the TLR4 gene with the elemental composition of the blood serum of red steppe cows

ABSTRACT

In recent years, the study of genetic factors affecting the immune response, disease resistance and productivity of animals has attracted considerable attention from breeders. One of these factors is the toll-like receptor 4 (TLR4), which plays a key role in the immune response. The receptor responds to lipopolysaccharide components of the bacterial cell wall. Ten functional TLRs (TLR1 to TLR10) have been identified in cattle, each of which has evolved to recognize specific pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Genetic polymorphisms in TLR genes can affect metabolism associated with the absorption and distribution of macro- and microelements, as well as determine differences in their content in tissues and blood serum.

The purpose of this study is to study the effect of the rs8193046 polymorphism of the TLR4 gene on the content of leukocytes and the elemental composition of the blood serum of cows of the red steppe breed.

For the first time, a connection was found between allelic variants of the TLR4 gene and the content of elements in the blood serum and immunity indices in dairy cows of this breed. The GG genotype of the TLR4 gene was associated with a higher content of macroelements, such as calcium and phosphorus, as well as with a lower level of toxic microelements, including cadmium. The presence of carriers of alternative alleles in the herd of the Red Steppe breed opens up opportunities for selection aimed at increasing resistance to infectious diseases.

Key words: TLR4, rs8193046, elemental composition, blood serum, dairy cows, red steppe cattle

For citation: Tarasova E.I., Sizova E.A., Yausheva E.V., Lebedev S.V. Association of the rs8193046 polymorphism of the TLR4 gene with the elemental composition of the blood serum of red steppe cows. *Agrarian science*. 2025; 399(10): 121–132 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-399-10-121-132>

Введение/Introduction

Молочная продуктивность и здоровье крупного рогатого скота являются ключевыми факторами, определяющими экономическую эффективность животноводческих хозяйств [1–4].

В последние годы значительное внимание уделяется изучению генетических факторов, влияющих на иммунный ответ, устойчивость к заболеваниям [5–8], уровень продуктивности и качество продукции животного происхождения [9–11]. Один из таких факторов — ген TLR4 [12, 13], который кодирует рецептор, играющий жизненно важную роль в иммунном ответе и реагирующий на липополисахаридные компоненты бактериальной клеточной стенки [14].

Полиморфизм rs8193046 гена TLR4 у крупного рогатого скота представляет собой изменение в последовательности ДНК, которое происходит в некодирующей области гена [15]. Этот полиморфизм рекомендован Международным обществом по генетике животных (ISAG) для использования в программах отбора, что подчеркивает его значимость для улучшения генетических характеристик и устойчивости животных к заболеваниям.

Ген TLR4 локализован на хромосоме 8. Исследуемый полиморфизм находится в интроне, поэтому его влияние на биологические функции организма животных вызывает особый интерес и трудности в изучении. Для того чтобы точно определить, как конкретно полиморфизм rs8193046 влияет на функцию гена TLR4 и необходимы дополнительные молекулярные исследования, включая функциональный анализ, который мог бы оценить изменения в экспрессии гена, сплайсинге мРНК и других аспектах генной активности.

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой структурно консервативный класс трансмембранных рецепторов распознавания образов I типа, которые могут различать широкий спектр патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) [16]. У крупного рогатого скота были идентифицированы и картированы 10 функциональных TLR (от TLR1 до TLR10), причем каждый TLR эволюционировал для распознавания определенных PAMP [17]. Полиморфизм TLR4 связан не только с устойчивостью или восприимчивостью к болезням, таким как мастит или инфекционный кератоконъюнктивит, но и с различными характеристиками молочной продуктивности, количеством соматических клеток, сохранением лактации крупного рогатого скота и легкостью отела [18–20].

TLR4 играет ключевую роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунного ответа [21]. Изменения в регуляции экспрессии этого гена могут влиять на эффективность иммунного ответа коров на инфекции. Здоровье иммунной системы непосредственно связано с продуктивностью сельскохозяйственных животных. Например, здоровье вымени и восприимчивость к маститу определяют количество и качество молока у молочных коров [22, 23].

Генетические полиморфизмы могут оказывать влияние на обмен веществ, связанный с усвоением, транспортировкой и запасом макро- и микроэлементов [24]. Генетические вариации в ферментах, участвующих в метаболизме минералов, могут определять различия в их содержании в тканях и сыворотке крови [25]. Породные особенности животных детерминируют различную генетическую предрасположенность к накоплению конкретных элементов [26]. Например, некоторые породы скота эффективнее усваивают определенные минералы из корма или отличаются метаболическим путем, что влияет на их уровень в организме [27].

Существуют сложные взаимосвязи между определенными микроэлементами, иммунной функцией и устойчивостью к болезням у крупного рогатого скота [28, 29]. Некоторые микроэлементы могут оказывать влияние на компоненты врожденного иммунитета, в связи с этим их можно рассматривать как важные регуляторы TLR, поскольку они обладают иммуномодулирующими функциями [30–32]. Недостаток макро- и микроэлементов может ослабить врожденный иммунитет и повысить восприимчивость к патогенам.

Воспалительные и инфекционные заболевания крупного рогатого скота молочного направления являются наиболее часто встречающимися. Оказывая негативное влияние на благополучие животных, они сопровождаются значительными экономическими потерями для производства [33–35]. Поэтому всё больше исследований сосредоточены на поиске вариаций генов, контролирующих иммунный ответ и восприимчивость к инфекциям, и их связи с различными нарушениями физического состояния животных [36, 37].

Цель данного исследования — изучение влияния полиморфизма rs8193046 гена TLR4 на содержание лейкоцитов и элементный состав сыворотки крови коров красной степной породы.

Авторы предполагают, что различия в элементном составе могут быть связаны с вариациями гена TLR4 и, следовательно, обуславливают различную устойчивость к заболеваниям и продуктивность.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Исследование проводили на физиологически здоровых коровах ($n = 100$) красной степной породы, содержащихся в Оренбургской области Российской Федерации.

Живая масса животных в период отбора составляла $450 \pm 15,6$ кг, возраст 4–5 лет, вторая стадия лактации (100–200 дней).

Эксперимент проводили в весенний сезон 2024 года — стойловый период выращивания.

Отмечали 100%-ную поедаемость кормов.

Данные о рационе исследуемых животных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Состав рационов животных в стойловый период выращивания

Table 1. The composition of animal diets during the stall-rearing period

Состав	Количество на одну голову в сутки
Сено бобово-злаковое, кг	5
Сенаж разнотравный, кг	6,5
Корнеплоды (свекла кормовая)	8
Силос кукурузный, кг	13
Концентраты, кг	5
Соль поваренная, г	92
Динатрийфосфат, г	45
Премикс, г	45
В рациионе содержатся:	
ЭКЕ	14,9
Обменная энергия, МДж	152,2
Сухое вещество, кг	15,2
Сырой протеин, г	1998
Переваримый протеин, г	1301,2
Сырая клетчатка, г	3671,8
Крахмал, г	1900,8
Сахар, г	905,4
Сырой жир, г	410,4

Элементный состав воды и рационов питания животных представлен в таблице 2.

Обслуживание животных и экспериментальные исследования были выполнены в соответствии с инструкциями и рекомендациями нормативных актов, таких как:

✓ Модельный закон Межпарламентской ассамблеи государств — участников Содружества Независимых Государств «Об обращении с животными»¹,

✓ Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009².

Лабораторные исследования проведены в Центре коллективного пользования биологических систем и агротехнологий РАН³.

Для исследований использовали цельную кровь, отобранную из хвостовой вены в пробирки Vacuette с активатором свертывания крови (Greiner Bio-One International AG, Австрия).

Для генетических и гематологических исследований кровь отбирали в пробирки Vacuette с антикоагулянтом K2-ЭДТА (Greiner Bio-One International AG, Австрия).

Определение концентрации минеральных элементов в образцах сыворотки крови проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) с использованием масс-спектрометра Agilent 7900 (Agilent Technologies, США).

Таблица 2. Элементный состав воды и рационов, мг/кг
Table 2. Elemental composition of water and diets, mg/kg

Элемент	Вода	Рацион
Li	0,009 ± 0,0006	0,0004 ± 0,00002
Be	0	0,004 ± 0,0001
B	0,04 ± 0,002	8,39 ± 1,1
Na	0	339 ± 18
Mg	36 ± 2	1702 ± 90
Al	0	343,6 ± 1,4
P	0	1444 ± 62
K	2 ± 0	9351 ± 449
Ca	56 ± 3	2351 ± 106
Mn	0,0003 ± 0,0002	19,4 ± 1,05
Co	0,0001 ± 0,00001	0,12 ± 0,001
Ni	0,0008 ± 0,00001	3,422 ± 0,27
Cu	0,001 ± 0,0002	4,42 ± 0,17
Se	0,001 ± 0,0003	3,57 ± 0,98
Br	0,23 ± 0,01	22,4 ± 2,5
Sr	0,47 ± 0,02	28,8 ± 1,5
Mo	0,0002 ± 0,000001	4,37 ± 0,18
Ag	0	1,78 ± 0,48
Cd	0	0,14 ± 0,01
Sn	0	0,06 ± 0,002
Sb	0,0001 ± 0,00001	0,06 ± 0,003
I	0,0034 ± 0,0002	0,24 ± 0,01
Ba	0,0006 ± 0,000002	14,8 ± 1,48
Hg	0	0,15 ± 0,001
Pb	0	0,27 ± 0,01
Bi	0	0,002 ± 0,0003
Cr	0,00013 ± 0,00001	2,67 ± 0,28
Fe	0,0005 ± 0,00001	156,5 ± 0,32
Zn	0,0107 ± 0,0009	10,7 ± 0,6
As	0,005 ± 0,0003	2,7 ± 0,28

Морфологические показатели крови исследовали на анализаторе URIT-2900 Vet Plus (URIT Medical Electronics Co., Китай).

Выделение ДНК проводили из цельной крови с использованием набора реагентов «М-сорб кровь» («Синтол», Россия).

Контроль качества выделенной ДНК проводили на флуориметре Qubit 4.0 с применением набора Qubit dsDNA BR Assay (Invitrogen, США). Генотипирование аллельных вариантов SNP rs8193046 осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени. Каждый образец амплифицировали с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флуоресцентные красители на 5'-конце («Синтол», Россия).

Дизайн праймеров проводили с помощью онлайн-инструмента BLAST NCBI⁴.

¹ Модельный закон об обращении с животными. Принят 31.10.2007 Постановлением № 29-17 на 29-м пленарном заседании МПА СНГ. Информационный бюллетень МПА. 2011; 49: 401–420.

² ГОСТ Р 53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики.

³ <https://xn----btbzumgw.xn--p1ai/>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Последовательность праймеров и зондов представлена в таблице 3.

Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (BioRad, США). ПЦР проводили в следующих условиях: предварительная денатурация при 95 °С в течение 180 с., затем 40 циклов, включающих денатурацию при 95 °С в течение 15 с., отжиг праймеров и элонгацию при 63 °С в течение 40 с. Детекцию флуоресценции проводили на стадии элонгации по каналам FAM и HEX.

Обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Гипотезу о принадлежности данных нормальному распределению проверяли с помощью непараметрических процедур обработки статистических совокупностей U-критерия Манна — Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25–75-го квартилей (Q_{25} – Q_{75}). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

По результатам исследования однонуклеотидного полиморфизма rs8193046 гена *TLR4* коров (n = 100) красной степной породы распределяли по группам согласно их генотипу: носители генотипа AA, гетерозиготные животные AG и гомозиготные животные по мутантному аллелю GG.

Преобладающим вариантом гена *TLR4* оказался генотип GG и был обнаружен у 67% особей, гетерозигот с генотипом AG выявлено 23%, генотип AA имели 10% исследуемых животных.

Частота A-аллеля составляла 0,215, встречаемость G-аллеля достигала 0,785 (рис. 1).

Полиморфизмы в гене *TLR4* могут изменять способность рецептора распознавать патогены и активировать сигнальные пути, такие как транскрипционный ядерный фактор NF-κB, что может влиять на продукцию цитокинов и, следовательно, на рекрутирование и активацию различных типов лейкоцитов [38]. Как сообщалось ранее, животные с генотипом GG более устойчивы к инфекциям, что указывает на более эффективный иммунный ответ. В настоящем исследовании полиморфизм гена *TLR4* отражался на составе лейкоцитов исследуемых животных.

По результатам клинического анализа крови коров красной степной породы с различными полиморфными вариантами гена *TLR4* носители генотипа AG характеризовались наиболее высоким содержанием лейкоцитов в крови, в то время как группы с генотипами GG и AA уступали по содержанию белых кровяных телец на 18,3% и 12,5% соответственно. В структуре лейкоцитов доминирующее положение занимали гранулоциты (рис. 2), причем у гетерозиготных животных их

Таблица 3. Последовательность праймеров и зондов для оценки SNP rs8193046 *TLR4* коров красной степной породы

Table 3. Primer and probe sequences for evaluation of SNP rs8193046 *TLR4* of Red Steppe cows

Праймеры	F:AGAGGAGAGTTGCTTGAAGTC
	R:TTGGTTGATATGGGGATGTTGT
Зонды	(FAM)-aggaagacaccAcatctaatact-(RTQ1)
	(R6G)-agacaccGcatctaatacttaataca-(BHQ2)

Рис. 1. Результат амплификации по пороговому циклу rs8193046 гена *TLR4*: канал HEX — аллель A, канал FAM — аллель G

Fig. 1. Result of threshold cycle amplification of rs8193046 of the *TLR4* gene: HEX channel is the A allele, FAM channel is the G allele

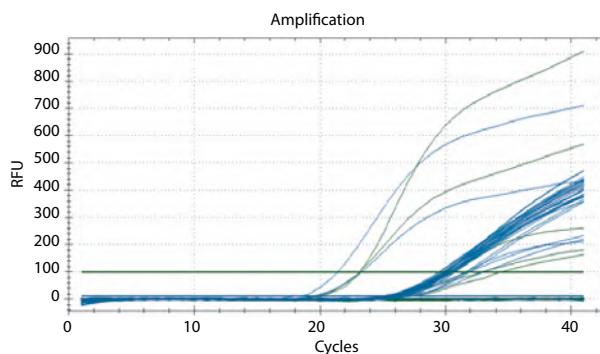
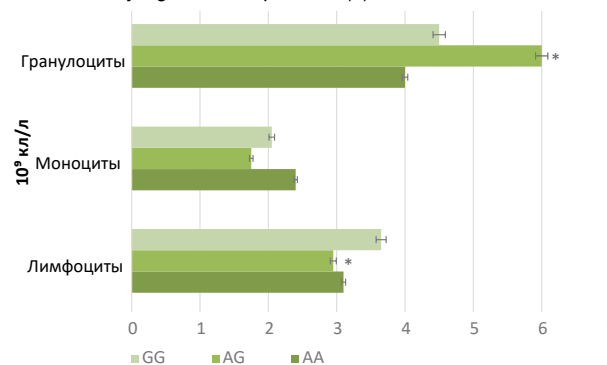


Рис. 2. Содержание типов лейкоцитов в крови коров красной степной породы с различными генотипами *TLR4* в 10^9 кл./л. Различия между группами с генотипами GG и AG по сравнению с группой с генотипом AA статистически значимы при $p < 0,05$ (*)

Fig. 2. The content of leukocyte types in the blood of cows of the Red Steppe breed with different *TLR4* genotypes in 10^9 cells/l. Differences between groups with the GG and AG genotypes compared to the group with the AA genotype are statistically significant at $p < 0.05$ (*)



доля достигала 55,6%, тогда как в группах носителей генотипов GG и AA их содержание составляло 41,3% и 42,4% от общего числа соответственно.

Таким образом, полиморфизм rs8193046 ассоциирован с различиями в количестве лейкоцитов в крови коров красной степной породы, что, возможно, может быть следствием уровня экспрессии *TLR4* у носителей разных вариантов гена. Так, повышенное содержание лейкоцитов у гетерозиготного генотипа (AG) сопровождается более активным иммунным ответом, что, вероятно, обусловлено оптимальным уровнем экспрессии гена.

Показатель количественного содержания гранулоцитов у коров с генотипом AG был выше на 33,3% и 50,0% ($p < 0,05$) относительно групп с GG и AA вариантами гена соответственно, что свидетельствует о более активном врожденном иммунном ответе. Гранулоциты, включая нейтрофилы, играют ключевую роль в раннем ответе на инфекцию [39].

Существует врожденный иммунный ответ, который обеспечивает быстрые реакции на патогены, такие как активация гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) через TLR4. Этот ответ является первой линией защиты и неспецифичен, а также адаптивный иммунный ответ, который включает более медленные, но специфические реакции, такие как активация лимфоцитов (Т- и В-клеток), обеспечивающие долгосрочную иммунную память [40].

Более низкое содержание лимфоцитов у гетерозиготных животных подтверждает сдвиг в сторону врожденного иммунного ответа, в то время как у носителей генотипов GG и AA более выражен адаптивный иммунный ответ. Таким образом, повышенная доля гранулоцитов у гетерозиготных животных, вероятнее всего, опосредована большей продукцией провоспалительных цитокинов. Следовательно, можно предположить, что генетические особенности животных по гену TLR4 могут влиять на продукцию цитокинов и хемокинов, которые регулируют миграцию и активацию лейкоцитов.

Наиболее низкое содержание лимфоцитов наблюдали в группе гетерозиготных животных, составляющее 27,0% от общего числа лейкоцитов, а наивысшее зафиксировано в группе гомозиготных по мутантному G-аллелю с долей 38,2% в лейкоцитарной формуле коров красной степной породы. Статистически значимые различия количественного содержания лимфоцитов были получены между группами с генотипом GG и AG, которые составили 23,7% ($p < 0,05$).

Повышенное количество гранулоцитов и сниженное количество лимфоцитов у гетерозиготных животных (AG) могут быть связаны с тем, что один референсный аллель (A) обеспечивает достаточную функцию TLR4 для активации врожденного иммунного ответа. Более низкий уровень лимфоцитов у гетерозиготных животных может указывать на то, что врожденный иммунный ответ является доминирующим, в связи с чем необходимость в активации адаптивного иммунного ответа снижена [41].

У животных с генотипом AA наблюдали сбалансированный иммунный ответ с оптимальным уровнем гранулоцитов и лимфоцитов, что соответствует нормальной функции рецептора TLR4. У носителей варианта GG проявляются компенсаторные механизмы, усиливающие адаптивный иммунный ответ, что могло бы объяснить повышенную устойчивость к инфекциям. Эти механизмы включают активацию лимфоцитов и продукцию

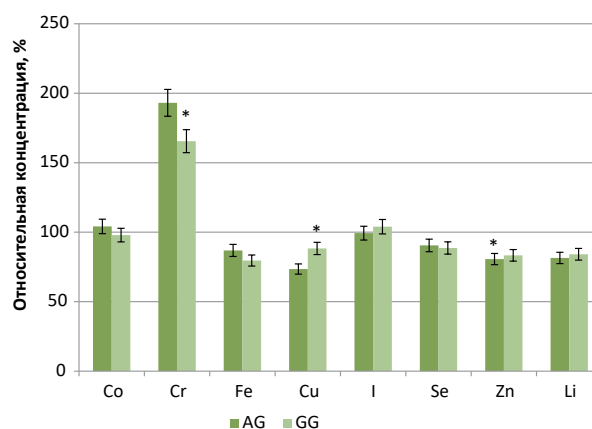
антител, компенсируя изменения во врожденном иммунном ответе за счет усиления адаптивной иммунной реакции, что сопровождается увеличением количества лимфоцитов (Т- и В-клеток) [42].

В результате изучения элементного состава сыворотки крови коров красной степной породы выявлены следующие тенденции. Достоверные различия между AA-генотипом и носителями мутантного G-аллеля были зарегистрированы по концентрации большинства эссенциальных микроэлементов. Наличие G-аллеля ассоциировано с более высокими значениями Cr в сыворотке крови животных (рис. 3). Так, у коров с генотипом GG гена TLR4 концентрация Cr оказалась достоверно выше — на 65,51% ($p = 0,031$), а у гетерозиготных особей AG — на 93,1% по сравнению с группой AA. Содержание остальных изученных эссенциальных микроэлементов у носителей мутантного аллеля в основном уступало группе с референсным генотипом. Так, уровень Cu в группе с GG-вариантом был ниже на 11,68% ($p = 0,039$) по сравнению с животными без мутации, а разница с гетерозиготной группой составляла 26,49% в пользу AA-генотипа. По концентрации Zn различия между животными с вариантом AA гена TLR4 и генотипом GG составляли 16,65%, а по сравнению с гетерозиготной группой установлено достоверное превышение содержания элемента на 19,33% ($p = 0,016$). Схожую тенденцию наблюдали для Fe и Li.

По содержанию условно-эссенциальных элементов в сыворотке крови статистически значимых различий между носителями разных вариантов гена не выявлено. Однако отмечали тенденцию более низкого уровня V в группах с мутантным аллелем по сравнению с генотипом AA.

Рис. 3. Относительная разница концентрации эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови коров красной степной породы с генотипами GG и AG гена TLR4 по сравнению с генотипом AA (100%), %. Различия между группами с генотипами GG и AG по сравнению с группой с генотипом AA статистически значимы при $p < 0,05$ (*)

Fig. 3. Relative difference in the concentration of essential microelements in the blood serum of Red Steppe cows with the GG and AG genotypes of the TLR4 gene compared to the AA genotype (100%), %. Differences between groups with the GG and AG genotypes compared to the group with the AA genotype are statistically significant at $p < 0.05$ (*)



Так, превосходство AA-особей варьировало в пределах 11,53–21,15% при минимальном значении у гомозиготных коров.

В категории потенциально токсичных и токсичных элементов достоверно более низкие значения Cd, Sr имели гетерозиготные (AG) и гомозиготные по мутантному аллелю (GG) животные. Так, превосходство AA-варианта по содержанию Cd составляло 28,31% по сравнению с AG-группой, а с генотипом GG — 55,19% ($p = 0,018$) (рис. 4). Уровень Sr в группах с мутантным G-аллелем был ниже показателей AA-генотипа на 19,92% и 16,05% ($p = 0,046$), соответственно, для гетерозиготных (AG) и гомозиготных (GG) животных. Схожую тенденцию отмечали для Al.

Мутация в гене TLR4 может оказывать влияние на накопление и усвоение макро- и микроэлементов в организме животных через различные механизмы. Рецептор TLR4 играет ключевую роль в распознавании патогенов и активации воспалительного ответа. Воспаление оказывает существенное воздействие на метаболизм и распределение элементов в теле животных. Активация TLR4 приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Эти цитокины влияют на метаболизм железа, цинка и других микроэлементов.

Изменение функции TLR4 оказывает влияние на барьерную функцию и проницаемость кишечника и, следовательно, на всасывание макро- и микроэлементов. Кроме того, рецептор взаимодействует с микробиотой кишечника, изменение структуры гена *TLR4* способно оказывать влияние на ее состав и, как следствие, на метаболизм различных элементов [43]. Кроме того, воспалительный процесс и сигнальные пути, активируемые через TLR4, могут регулировать экспрессию транспортных белков, таких как трансферрин и металлотронеин, участвующих в метаболизме макро- и микроэлементов [44].

Сравнивая элементный статус сыворотки крови коров с генотипом AG и GG, отмечали статистически значимые различия в макроэлементном составе животных двух групп. Так, содержание K (рис. 5а) у носителей GG-варианта оказалось на 10,34% ($p = 0,032$) выше по сравнению с AG-группой, а уровень Ca (рис. 5б) — на 3,3% ($p = 0,047$) относительно гетерозиготных животных. Схожая тенденция прослеживалась для макроэлементов P и Mg, значения которых оказались, соответственно, выше на 9,55% и 4,96% у гомозиготных коров по мутантному аллелю.

Концентрация кальция имеет решающее значение для большого спектра клеточных механизмов иммунного ответа (например, кальций опосредует функции TLR) [45]. При стимуляции TLR внутриклеточные уровни кальция увеличиваются либо из внутренних запасов в просвете эндоплазматического ретикула (ЭР), либо за счет притока из внеклеточного пространства.

Рис. 4. Относительная разница концентрации потенциально токсичных и токсичных микроэлементов в сыворотке крови коров красной степной породы с генотипами GG и AG гена TLR4 по сравнению с генотипом AA (100%), %. Различия между группами с генотипами GG и AG по сравнению с группой с генотипом AA статистически значимы при $p < 0,05$ (*)

Fig. 4. Relative difference in the concentration of potentially toxic and toxic microelements in the blood serum of Red Steppe cows with the GG and AG genotypes of the TLR4 gene compared to the AA genotype (100%), %. Differences between groups with the GG and AG genotypes compared to the group with the AA genotype are statistically significant at $p < 0.05$ (*)

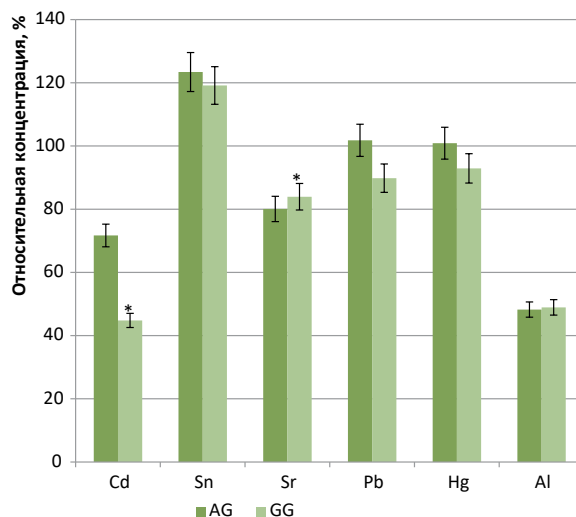
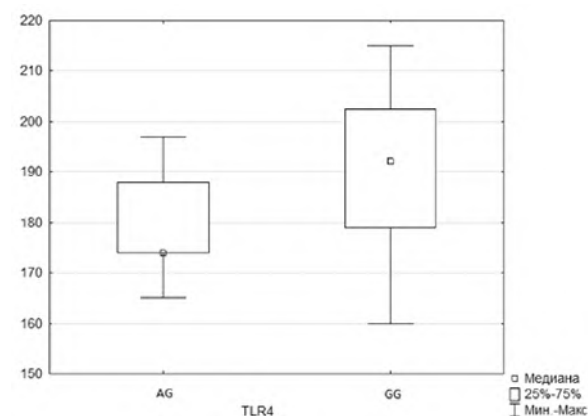
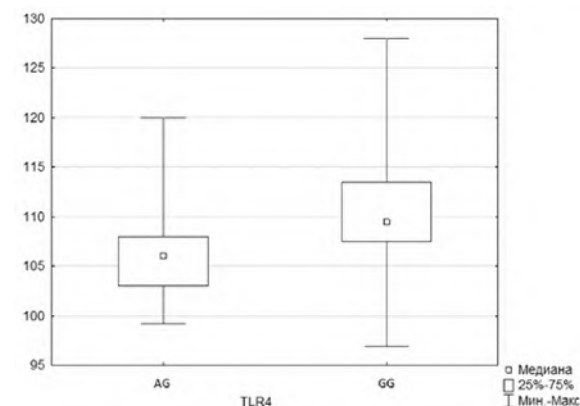


Рис. 5. Концентрация калия (а) и кальция (б) в сыворотке крови коров с генотипами AG и GG гена TLR4. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25–75-го квартилей

Fig. 5. Concentration of potassium (a) and calcium (b) in the blood serum of cows with the AG and GG genotype of the TLR4 gene. The obtained data are presented as a median (Me) and 25–75 quartiles



а (а)



б (б)

Предыдущие исследования показали, что повышенное внутриклеточное содержание кальция играет важную роль в опосредовании иммунного ответа, запускаемого TLR [46].

В большинстве исследований внимание уделялось внутриклеточной мобилизации кальция. Однако TLR могут запускать высвобождение кальция из ЭР, а затем опосредованный STIM-ORAI вход кальция. Tang Songqing и колл. [47] изменили концентрации стимулов и обнаружили, что добавление Ca^{2+} в среду значительно увеличивает продукцию цитокинов и хемокинов макрофагами дозозависимым образом. Эти данные позволяют предположить, что разные концентрации Ca^{2+} , подобно разной интенсивности лигандов TLR, могут влиять на силу ответа макрофагов. Исследование сигнального пути TLR показывает, что внеклеточный кальций участвует в регуляции ответа TLR посредством прямой активации киназного сигнального пути, регулируемого внеклеточным сигналом [48].

Таким образом, внеклеточный кальций после входа, опосредованного STIM1, может управлять прямой регуляцией передачи сигналов TLR [49], что способствует активации макрофагов посредством механизма прямой связи. Данный факт может являться причиной более высоких концентраций Ca в группе животных с генотипом GG, ассоциированным с устойчивостью к бактериальным инфекциям.

Статистически значимые различия между анализируемыми группами фиксировались в отношении условно-эссенциального микроэлемента — бора (В), концентрация которого в сыворотке крови гетерозиготных животных оказалась на 3,61% ($p = 0,035$) выше по сравнению с группой гомозиготных по мутантному аллелю животных.

В группе эссенциальных элементов наблюдали тенденцию к более низкому содержанию Cr, Fe и Se у гомозиготных коров по мутантному аллелю в сравнении с гетерозиготной группой. Исключение составлял Cu: концентрация данного элемента у носителей мутации оказалась наиболее низкой среди прочих групп животных.

Среди потенциально токсичных элементов значительная детерминация генотипом выявлена по уровню Cd, который оказался ниже в гомозиготной GG-группе на 37,5% относительно гетерозиготных особей.

Таким образом, генотип AA у коров красной степной породы ассоциирован с более высокими значениями Cu, Zn, Sr, а также Fe, Se, Li, Cd и Al и более низким содержанием Cr:

$$AA = \frac{\nearrow Cu, Zn, Fe, Se, Sr, Li, Cd, Al}{\swarrow Cr}$$

Генотип AG ассоциирован с более высокой концентрацией в сыворотке крови Cd и более низким содержанием макроэлементов Ca, K, P:

$$AG = \frac{\nearrow Cd}{\swarrow Ca, K, P}$$

Для мутантного генотипа GG характерны повышенные концентрации Ca и P и более низкие значения Cd в сыворотке крови:

$$GG = \frac{\nearrow Ca, P}{\swarrow Cd}$$

Изменчивость концентрации K в сыворотке крови животных имела схожую с уровнем Ca тенденцию в зависимости от аллельного варианта гена *TLR4*. Для группы гетерозиготных животных было характерно достоверно наиболее низкое содержание данного макроэлемента в сравнении с другими исследуемыми группами. Кальций и калий находятся в тесной взаимосвязи. Различия в концентрациях кальция и калия в сыворотке крови между животными с генотипами AG и GG, вероятно, обусловлены комплексным взаимодействием воспалительных процессов, изменением функции кишечника, генетической регуляцией и эпигенетическими изменениями. Животные с генотипом GG отличаются эффективным механизмом регуляции кальция, в то время как гетерозиготные животные (AG) характеризуются измененным балансом электролитов, что приводит к более низким уровням калия.

Содержание P и Mg в группе гетерозиготных животных было минимальным среди изученных генотипов. Наивысший уровень P и Ca зафиксирован в сыворотке крови коров с генотипом GG. На гомеостаз кальция, фосфора и магния влияют одни и те же гомеостатические механизмы [50], в результате чего изменения их концентраций в большинстве случаев взаимосвязаны [51].

Zhang Daohai [52] и колл. установили, что высокий уровень фосфата может усиливать экспрессию TLR4, активировать сигнальный путь NF-κB и, таким образом, вызывать выработку воспалительных цитокинов. Магний снижает TLR-опосредованное производство цитокинов путем регуляции транскрипции, повышая уровни IκBα и снижая активацию NF-κB. Следует отметить, что магний действует как физиологический блокатор кальциевых каналов [53].

Статистически значимые различия отмечены в отношении Zn и Cu между группами с вариантами AA и AG. Генотип AA был ассоциирован с наиболее высокими показателями данных эссенциальных микроэлементов. Соответствующие уровни цинка необходимы для правильного функционирования иммунной системы, в то время как чрезмерное содержание цинка оказывает на нее негативное воздействие [54, 55]. При врожденном иммунитете цинк сохраняет естественную барьерную структуру и функцию эпителиальной мембраны [56]. Цинк может модулировать воспаление посредством передачи сигналов TLR на разных уровнях и путях. Доказано участие Zn в различных иммунных заболеваниях, поражая В-, Т- и дендритные клетки (ДК). Стимуляция агонистом TLR4 ЛПС изменяла экспрессию переносчиков Zn в ДК, тем

самым снижая уровни свободного внутриклеточного Zn [57]. Известно, что Zn ингибирует активацию NF- κ B, что в свою очередь снижает выработку провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-1 β и IL-6.

В исследовании Maiguma Masayuki и колл. [58] было выяснено, что экспрессия TLR4 значительно увеличивалась при стимуляции ЛПС в условиях низкого и нормального содержания Zn. Однако экспрессия TLR4 в условиях высокого содержания Zn была ослаблена даже в присутствии ЛПС.

Содержание Cr в сыворотке крови животных с референсным генотипом значительно уступало носителям мутантной аллели. В ряде исследований продуктивность растущих животных, иммунный ответ и некоторые параметры крови положительно изменялись при добавлении хрома в корма. Кроме того, Kamei Nozomu и колл. [59] показали, что Cr может играть противовоспалительную роль, ингибируя активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и ослабляя резистентность к инсулину, что приводит к снижению количества провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6) и С-. Уровни реактивного белка у крыс с диабетом.

Отмечалась тенденция к более высокому содержанию Fe в группе животных, имеющих вариант AA гена *TLR4*. Железо необходимо для создания эффективных иммунных ответов против вторгающихся патогенов [60], таких как дифференцировка и пролиферация Т-лимфоцитов и выработка активных форм кислорода (АФК) для уничтожения патогенов [61].

Среди условно-эссенциальных элементов концентрация бора оказалась достоверно ниже у гомозиготных носителей мутантного аллеля в сравнении с другими исследуемыми группами.

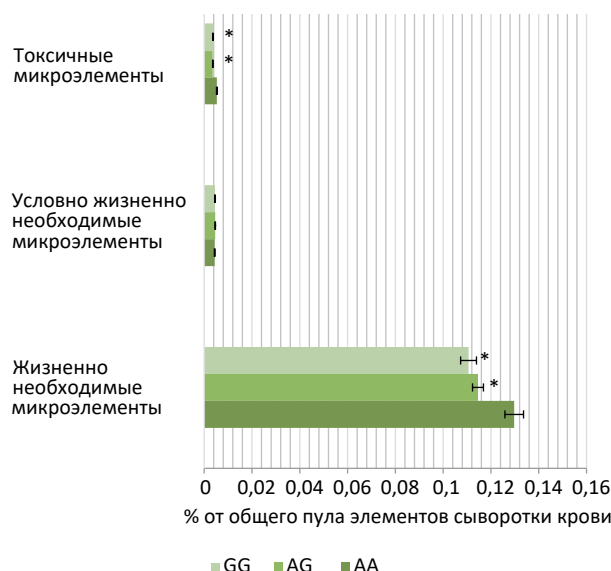
Коровы красной степной породы с генотипом AA характеризовались более высоким содержанием потенциально токсичных элементов, в том числе Sr, Al, Cd. Высокие значения Cd были характерны и для группы с генотипом AG.

Ген TLR4 играет ключевую роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунного ответа. В настоящем исследовании авторы обнаружили, что уровни эссенциальных элементов, таких как кальций, калий, фосфор, магний, цинк, медь, хром и железо, а также токсичных металлов (стронций, алюминий, кадмий) варьируют в зависимости от генотипа TLR4.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что генотип TLR4 детерминирует содержание микроэлементов в сыворотке крови, что в свою очередь способно модулировать иммунные и воспалительные реакции у коров красной степной породы. Кальций, участвующий в передаче сигналов в клетках, и калий, необходимый для поддержания мембранного потенциала, могут модулировать активацию иммунных клеток через TLR4.

Рис. 6. Соотношение суммарного содержания условно-эссенциальных и эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови коров красной степной породы с различными генотипами TLR4, %. Различия между группами с генотипами GG и AG по сравнению с группой с генотипом AA статистически значимы при $p < 0,05$ (*)

Fig. 6. Ratio of total content of conditionally essential and essential microelements in blood serum of Red Steppe cows with different TLR4 genotypes, %. Differences between groups with GG and AG genotypes compared to the group with AA genotype are statistically significant at $p < 0.05$ (*)



Фосфор, являющийся ключевым компонентом нуклеотидов и фосфолипидов, может быть вовлечен в фосфорилирование белков, что важно для передачи сигналов через TLR4. Магний, участвующий в многочисленных ферментативных реакциях, может модулировать воспалительные реакции, связанные с активацией TLR4. Цинк, необходимый для функционирования иммунных клеток и антиоксидантной защиты, и медь, участвующая в антиоксидантной защите, могут влиять на экспрессию TLR4 и модулировать воспалительный ответ. Хром, задействованный в метаболизме углеводов и липидов, и железо, важное для транспорта кислорода и функции иммунных клеток, влияют на активацию TLR4 и последующие воспалительные реакции.

Токсичные металлы, такие как стронций, алюминий и кадмий, усиливают воспалительные реакции через активацию TLR4 и других сигнальных путей, что подчеркивает важность изучения их взаимодействия с геном TLR4.

Коровы с генотипом AA характеризовались наибольшим суммарным содержанием как эссенциальных микроэлементов, так и значительным преобладанием токсичных микроэлементов в сравнении с другими группами (рис. 6).

Так, генотипы AG и GG уступали по содержанию токсичных элементов на 32,2% и 31,0% относительно AA-варианта, а по концентрации эссенциальных микроэлементов эта разница составляла 11,6% и 14,7% соответственно. Суммарное содержание макроэлементов незначительно различалось между исследуемыми группами.

Выводы/Conclusions

По результатам исследования полиморфизм в гене TLR4 rs8193046 отражался на показателях клинического анализа крови животных, в частности на содержании лейкоцитов. Животные с генотипом AG характеризовались наиболее высоким содержанием лейкоцитов в крови, доминирующее положение среди которых занимали гранулоциты, что может быть связано с более активным иммунным ответом.

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

Работа выполнена в соответствии с планом НИР на 2025–2027 гг. Федерального научного центра биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (№ FNWZ-2025-0001).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Miroshnikov S., Notova S., Kazakova T., Marshinskaia O. The total accumulation of heavy metals in body in connection with the dairy productivity of cows. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2021; 28(36): 49852–49863. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14198-6>
2. Горлов И.Ф. и др. Влияние новых кормовых добавок на продуктивность коров красной степной породы. *Аграрный вестник Урала*. 2023; 04(233): 61–69. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2023-233-04-61-69>
3. Овчинникова Е.К., Судаков Н.Н., Максимиук Н.Н., Морозов М.В. Совершенствование условий содержания и кормления молочных коров. *Аграрная наука*. 2024; (12): 70–76. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-389-12-70-76>
4. Rybachuk Zh., Revunets A., Galatyuk O., Romanysheyna T., Behas V. Pharmacological effects of the use of enzyme and probiotic feed additive for dry cows. *Наукові горизонти*. 2024; 27(6): 9–18. <https://doi.org/10.48077/scihor6.2024.09>
5. Bartens M.-C. et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Bovine TLR2 Extracellular Domain Contribute to Breed and Species-Specific Innate Immune Functionality. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 764390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.764390>
6. Власенко Н.В., Чанышев М.Д., Хафизов К.Ф., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Значимость генов главного комплекса гистосовместимости в отношении иммунитета против гепатита А. *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVI Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского*. М.: Медицинское маркетинговое агентство. 2024; 49. <https://www.elibrary.ru/athfer>
7. Бородин Н.Е., Сибен А.Н. Генетическое различие в иммунном ответе домашних и диких птиц. *Аграрная наука в контексте времени. Сборник трудов LX Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых*. Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья. 2025; 5–8. <https://www.elibrary.ru/wytryr>
8. Карпова Н.С., Нурбеков М.К., Дмитренко О.П., Терехина О.Л. Путь от поиска генетической предрасположенности к развитию заболеваний до разработки терапии. *От рождения до активного долголетия. Сборник тезисов докладов II Международного форума геномных и биомедицинских технологий*. Surgut: Издательский центр Surgutского государственного университета. 2024; 49–50. <https://www.elibrary.ru/jljzwp>
9. Решетникова А.А. и др. Определение экспрессии генов TNFAIP3, CDS1 и MTAP в популяции свиней породы крупная белая. *Аграрная наука*. 2025; (2): 95–100. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-391-02-95-100>
10. Максимчук М.Г., Левина Г.Н. Молочная продуктивность и функция воспроизводства коров черно-пестрой породы разных генотипов. *Аграрная наука*. 2023; (8): 53–57. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-373-8-53-57>
11. Сабетова К.Д. и др. Молочная продуктивность и уровень кетоновых тел в крови коров костромской породы разных генотипов LEP. *Аграрная наука*. 2024; (6): 56–61. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-383-6-56-61>

Генотип GG гена TLR4 был выделен как вариант, ассоциированный с более высоким содержанием важнейших для молочного скота макроэлементов — кальция и фосфора, а также с более низким содержанием токсичных микроэлементов, включая кадмий. Наличие в стаде красной степной породы носителей альтернативных аллелей позволяет проводить отбор, направленный на повышение резистентности к инфекционным заболеваниям.

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 in accordance with the research plan for 2025–2027 of the Federal Scientific Center for Biological Systems and Agricultural Technologies of the Russian Academy of Sciences (No. FNWZ-2025-0001).

REFERENCES

1. Miroshnikov S., Notova S., Kazakova T., Marshinskaia O. The total accumulation of heavy metals in body in connection with the dairy productivity of cows. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2021; 28(36): 49852–49863. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14198-6>
2. Gorlov I.F. et al. Influence of feed additives on the productivity of red steppe cows. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2023; 04(233): 61–69 (in Russian). <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2023-233-04-61-69>
3. Ovchinnikova E.K., Sudakov N.N., Maksimuk N.N., Morozov M.V. Improving the conditions of keeping and feeding dairy cows. *Agrarian science*. 2024; (12): 70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-389-12-70-76>
4. Rybachuk Zh., Revunets A., Galatyuk O., Romanysheyna T., Behas V. Pharmacological effects of the use of enzyme and probiotic feed additive for dry cows. *Scientific Horizons*. 2024; 27(6): 9–18. <https://doi.org/10.48077/scihor6.2024.09>
5. Bartens M.-C. et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Bovine TLR2 Extracellular Domain Contribute to Breed and Species-Specific Innate Immune Functionality. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 764390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.764390>
6. Vlasenko N.V., Chanyshev M.D., Khafizov K.F., Kuzin S.N., Akimkin V.G. The importance of major histocompatibility complex genes in immunity against hepatitis A. *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Proceedings of the XVI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky*. Moscow: Medical Marketing Agency. 2024; 49 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/athfer>
7. Borodin N.E., Siben A.N. Genetic differences in the immune response of domestic and wild birds. *Agricultural science in the context of time. Proceedings of the LX International scientific and practical conference of students, graduate students and young scientists*. Tyumen: State Agrarian University of the Northern Trans-Urals. 2025; 5–8 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/wytryr>
8. Karpova N.S., Nurbekov M.K., Dmitrenko O.P., Terekhova O.L. The path from the search for genetic predisposition to disease development to the development of therapy. *From birth to active longevity: Collection of abstracts of reports of the II International Forum of Genomic and Biomedical Technologies*. Surgut: Publishing Center of Surgut State University. 2024; 49–50 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/jljzwp>
9. Reshetnikova A.A. et al. Determination of TNFAIP3, CDS1 and MTAP gene expression in a population of large white pigs. *Agrarian science*. 2025; (2): 95–100 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-391-02-95-100>
10. Maksimchuk M.G., Levina G.N. Milk productivity and reproduction function of black-and-white olland cows of different genotypes. *Agrarian science*. 2023; (8): 53–57 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-373-8-53-57>
11. Sabetova K.D. et al. Milk productivity and the concentration of ketones in the blood of Kostroma cows of different LEP genotypes. *Agrarian science*. 2024; (6): 56–61 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-383-6-56-61>

12. Тарасова Е.И. Элементный состав сыворотки крови молочных коров с различными полиморфными вариантами гена TLR4. *Современные достижения и проблемы физиологии и кормления животных. Сборник тезисов Международного научного форума «Современные достижения и проблемы физиологии и кормления животных», посвященного 120-летию со дня рождения академика А.Д. Синещёкова и 100-летию со дня рождения профессора В.А. Крохиной*. Подольск: ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, 2024; 62–64.
<https://www.elibrary.ru/lticzb>
13. Тарасова Е.И. Полиморфизм гена TLR4 и его влияние на продуктивность и элементный состав крови коров черно-пестрой породы трех областей России. *Зоотехния сегодня — приоритеты и перспективы развития. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной памяти заслуженных деятелей науки Российской Федерации В.И. Левахина и Г.И. Левахина*. Оренбург: Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук. 2025; 151–155.
<https://www.elibrary.ru/cxmdpl>
14. Chen H. *et al.* Contribution of the mutation rs8193069 in *TLR4* to mastitis resistance and performance in Holstein cows in southern China. *Veterinary Medicine and Science*. 2022; 8(1): 357–366.
<https://doi.org/10.1002/vms3.671>
15. Zamorano-Algandar R. *et al.* Genetic Markers Associated with Milk Production and Thermotolerance in Holstein Dairy Cows Managed in a Heat-Stressed Environment. *Biology*. 2023; 12(5): 679.
<https://doi.org/10.3390/biology12050679>
16. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019; 90(1): e12771.
<https://doi.org/10.1111/sji.12771>
17. Sameer A.S., Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 1157023.
<https://doi.org/10.1155/2021/1157023>
18. Maurić Maljković M., Vlahek I., Piplica A., Ekert Kabalin A., Sušić V., Stevanović V. Prospects of toll-like receptors in dairy cattle breeding. *Animal Genetics*. 2023; 54(4): 425–434.
<https://doi.org/10.1111/age.13325>
19. Sharma B.S., Leyva I., Schenkel F., Karrow N.A. Association of Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms with Somatic Cell Score and Lactation Persistency in Holstein Bulls. *Journal of Dairy Science*. 2006; 89(9): 3626–3635.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72402-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72402-X)
20. Wang M. *et al.* Toll-like receptor 4 gene polymorphisms influence milk production traits in Chinese Holstein cows. *Journal of Dairy Research*. 2018; 85(4): 407–411.
<https://doi.org/10.1017/S0022029918000535>
21. Gopi B. *et al.* Single-nucleotide polymorphisms in *CLEC7A*, *CD209* and *TLR4* gene and their association with susceptibility to paratuberculosis in Indian cattle. *Journal of Genetics*. 2020; 99: 14.
<https://doi.org/10.1007/s12041-019-1172-4>
22. Badami S., Thanissar J., Barathiraja S., Anitha T., Upadhyaya I., Kumar Mukhopadhyay H. Identification of single nucleotide variations in the Toll-like receptor 9 (TLR9) gene and its association to mastitis susceptibility in dairy cattle. *Biological Rhythm Research*. 2019; 50(6): 887–896.
<https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1502233>
23. Свириденко Г.М., Мордвинова В.А., Вахрушева Д.С., Остроухова И.Л. Маститы — проблема безопасности, качества и сыропригодности молока сырого. *Сыроделие и маслоделие*. 2024; (3): 58–63.
<https://doi.org/10.21603/2073-4018-2024-3-5>
24. Tarasova E., Notova S., Markova I., Kataev V., Plotnikov A. PSI-B-27 Association of multiple SNP in the LRP4 gene with features of the cattle elemental status. *Journal of Animal Science*. 2021; 99(S3): 227.
<https://doi.org/10.1093/jas/skab235.414>
25. Sizova E.A. *et al.* Serum and Hair Trace Element and Mineral Levels in Dairy Cows in Relation to Daily Milk Yield. *Biological Trace Element Research*. 2022; 200(6): 2709–2715.
<https://doi.org/10.1007/s12011-021-02878-w>
26. Miroshnikov S.A., Skalny A.V., Zavyalov O.A., Frolov A.N., Grabeklis A.R. The Reference Values of Hair Content of Trace Elements in Dairy Cows of Holstein Breed. *Biological Trace Element Research*. 2020; 194(1): 145–151.
<https://doi.org/10.1007/s12011-019-01768-6>
27. Littledike E.T., Wittum T.E., Jenkins T.G. Effect of breed, intake, and carcass composition on the status of several macro and trace minerals of adult beef cattle. *Journal of Animal Science*. 1995; 73(7): 2113–2119.
<https://doi.org/10.2527/1995.7372113x>
28. Elmaghraby M.M., El-Nahas A.F., Fathala M.M., Sahwan F.M., Tag El-Dien M.A. Association of toll-like receptors 2 and 6 polymorphism with clinical mastitis and production traits in Holstein cattle. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2018; 19(3): 202–207.
12. Tarasova E.I. Elemental composition of blood serum of dairy cows with different polymorphic variants of the TLR4 gene. *Modern achievements and problems of animal physiology and nutrition: Collection of abstracts of the international scientific forum “Modern achievements and problems of animal physiology and nutrition” dedicated to the 120th anniversary of the birth of academician A.D. Sineshchekov and the 100th anniversary of the birth of professor V.A. Krokina*. Podolsk: L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry. 2024; 62–64 (in Russian).
<https://www.elibrary.ru/lticzb>
13. Tarasova E.I. Polymorphism of the TLR4 gene and its effect on the productivity and elemental composition of the blood of Black-and-White cows in three regions of Russia. *Animal science today — priorities and development prospects. Proceedings of the international scientific and practical conference dedicated to the memory of Honored Scientists of the Russian Federation V.I. Levakhin and G.I. Levakhin*. Orenburg: Federal Research Center for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences. 2025; 151–155 (in Russian).
<https://www.elibrary.ru/cxmdpl>
14. Chen H. *et al.* Contribution of the mutation rs8193069 in *TLR4* to mastitis resistance and performance in Holstein cows in southern China. *Veterinary Medicine and Science*. 2022; 8(1): 357–366.
<https://doi.org/10.1002/vms3.671>
15. Zamorano-Algandar R. *et al.* Genetic Markers Associated with Milk Production and Thermotolerance in Holstein Dairy Cows Managed in a Heat-Stressed Environment. *Biology*. 2023; 12(5): 679.
<https://doi.org/10.3390/biology12050679>
16. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019; 90(1): e12771.
<https://doi.org/10.1111/sji.12771>
17. Sameer A.S., Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 1157023.
<https://doi.org/10.1155/2021/1157023>
18. Maurić Maljković M., Vlahek I., Piplica A., Ekert Kabalin A., Sušić V., Stevanović V. Prospects of toll-like receptors in dairy cattle breeding. *Animal Genetics*. 2023; 54(4): 425–434.
<https://doi.org/10.1111/age.13325>
19. Sharma B.S., Leyva I., Schenkel F., Karrow N.A. Association of Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms with Somatic Cell Score and Lactation Persistency in Holstein Bulls. *Journal of Dairy Science*. 2006; 89(9): 3626–3635.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72402-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72402-X)
20. Wang M. *et al.* Toll-like receptor 4 gene polymorphisms influence milk production traits in Chinese Holstein cows. *Journal of Dairy Research*. 2018; 85(4): 407–411.
<https://doi.org/10.1017/S0022029918000535>
21. Gopi B. *et al.* Single-nucleotide polymorphisms in *CLEC7A*, *CD209* and *TLR4* gene and their association with susceptibility to paratuberculosis in Indian cattle. *Journal of Genetics*. 2020; 99: 14.
<https://doi.org/10.1007/s12041-019-1172-4>
22. Badami S., Thanissar J., Barathiraja S., Anitha T., Upadhyaya I., Kumar Mukhopadhyay H. Identification of single nucleotide variations in the Toll-like receptor 9 (TLR9) gene and its association to mastitis susceptibility in dairy cattle. *Biological Rhythm Research*. 2019; 50(6): 887–896.
<https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1502233>
23. Свириденко Г.М., Мордвинова В.А., Вахрушева Д.С., Остроухова И.Л. Маститы — проблема безопасности, качества и suitability of raw milk for cheese production. *Syrodelye i maslodelye (Cheese and butter making)*. 2024; (3): 58–63 (in Russian).
<https://doi.org/10.21603/2073-4018-2024-3-5>
24. Tarasova E., Notova S., Markova I., Kataev V., Plotnikov A. PSI-B-27 Association of multiple SNP in the LRP4 gene with features of the cattle elemental status. *Journal of Animal Science*. 2021; 99(S3): 227.
<https://doi.org/10.1093/jas/skab235.414>
25. Sizova E.A. *et al.* Serum and Hair Trace Element and Mineral Levels in Dairy Cows in Relation to Daily Milk Yield. *Biological Trace Element Research*. 2022; 200(6): 2709–2715.
<https://doi.org/10.1007/s12011-021-02878-w>
26. Miroshnikov S.A., Skalny A.V., Zavyalov O.A., Frolov A.N., Grabeklis A.R. The Reference Values of Hair Content of Trace Elements in Dairy Cows of Holstein Breed. *Biological Trace Element Research*. 2020; 194(1): 145–151.
<https://doi.org/10.1007/s12011-019-01768-6>
27. Littledike E.T., Wittum T.E., Jenkins T.G. Effect of breed, intake, and carcass composition on the status of several macro and trace minerals of adult beef cattle. *Journal of Animal Science*. 1995; 73(7): 2113–2119.
<https://doi.org/10.2527/1995.7372113x>
28. Elmaghraby M.M., El-Nahas A.F., Fathala M.M., Sahwan F.M., Tag El-Dien M.A. Association of toll-like receptors 2 and 6 polymorphism with clinical mastitis and production traits in Holstein cattle. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2018; 19(3): 202–207.

29. Sharma B.S. *et al.* Association of TLR4 polymorphisms with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection status in Canadian Holsteins. *Animal Genetics*. 2015; 46(5): 560–565. <https://doi.org/10.1111/age.12333>
30. El-Zayat S.R., Sibai H., Mannaa F.A. Micronutrients and many important factors that affect the physiological functions of toll-like receptors. *Bulletin of the National Research Centre*. 2019; 43: 123. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0165-z>
31. Yang J. *et al.* Regularity of Toll-Like Receptors in Bovine Mammary Epithelial Cells Induced by *Mycoplasma bovis*. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022; 9: 846700. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.846700>
32. Zhou H., Cheng L., Gong H., Byun S.O., Edwards G.R., Hickford J.G.H. Variation in the Toll-like Receptor 4 (TLR4) gene affects milk traits in dairy cows. *Journal of Dairy Research*. 2017; 84(4): 426–429. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000711>
33. Spears J.W. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000; 59(4): 587–594. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000835>
34. Arthington J.D., Ranches J. Trace Mineral Nutrition of Grazing Beef Cattle. *Animals*. 2021; 11(10): 2767. <https://doi.org/10.3390/ani11102767>
35. Луцай В.И., Руденко П.А., Сибирцев В.Д., Неведов А.М. Эффективность терапии высокопродуктивных коров при коморбидном течении акушерско-гинекологической и ортопедической патологии. *Аграрная наука*. 2025; (5): 41–47. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-394-05-41-47>
36. Spears J.W., Weiss W.P. Invited Review: Mineral and vitamin nutrition in ruminants. *The Professional Animal Scientist*. 2014; 30(2): 180–191. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)30103-0](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)30103-0)
37. Munteanu C., Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9: 1082500. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1082500>
38. Zhu C., Chen G., Yao J., Lin W. Effect of infection after liver cancer interventional therapy on T lymphocyte subsets and Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and its mechanism. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2022; 31(1): 17–23. <https://doi.org/10.17219/acem/141499>
39. Ribeiro-Gomes F.L. *et al.* Neutrophils Activate Macrophages for Intracellular Killing of *Leishmania major* through Recruitment of TLR4 by Neutrophil Elastase. *Journal of Immunology*. 2007; 179(6): 3988–3994. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.6.3988>
40. Puck A. *et al.* The soluble cytoplasmic tail of CD45 regulates T-cell activation via TLR4 signaling. *European Journal of Immunology*. 2021; 51(12): 3176–3185. <https://doi.org/10.1002/eji.202149227>
41. Mitsuhashi M. *Ex vivo* simulation of leukocyte function: Stimulation of specific subsets of leukocytes in whole blood followed by the measurement of function-associated mRNAs. *Journal of Immunological Methods*. 2010; 363(1): 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.10.002>
42. Sanguinetti C. *et al.* Binding of Gamma-Glutamyl Transferase to TLR4 Signalling Allows Tissue Factor Activation in Monocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(20): 12207. <https://doi.org/10.3390/ijms232012207>
43. Lu P. *et al.* Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 prevents metabolic syndrome by regulating interactions between microbes and intestinal epithelial cells in mice. *Mucosal Immunology*. 2018; 11(3): 727–740. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.114>
44. Wathe D.C. *et al.* Relationships between metabolic profiles and gene expression in liver and leukocytes of dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*. 2021; 104(3): 3596–3616. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19165>
45. Kenny E.F., Quinn S.R., Doyle S.L., Vink P.M., van Eenennaam H., O'Neill L.A.J. Bruton's Tyrosine Kinase Mediates the Synergistic Signalling between TLR9 and the B Cell Receptor by Regulating Calcium and Calmodulin. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e74103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074103>
46. Shintani Y. *et al.* Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Reports*. 2014; 15(4): 438–445. <https://doi.org/10.1002/embr.201337945>
47. Tang S. *et al.* Extracellular calcium elicits feedforward regulation of the Toll-like receptor-triggered innate immune response. *Cellular & Molecular Immunology*. 2017; 14(2): 180–191. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.59>
48. Oh-hora M. *et al.* Dual functions for the endoplasmic reticulum calcium sensors STIM1 and STIM2 in T cell activation and tolerance. *Nature Immunology*. 2008; 9(4): 432–443. <https://doi.org/10.1038/ni1574>
49. Hogan P.G., Lewis R.S., Rao A. Molecular Basis of Calcium Signaling in Lymphocytes: STIM and ORAI. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28: 491–533. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132550>
29. Sharma B.S. *et al.* Association of TLR4 polymorphisms with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection status in Canadian Holsteins. *Animal Genetics*. 2015; 46(5): 560–565. <https://doi.org/10.1111/age.12333>
30. El-Zayat S.R., Sibai H., Mannaa F.A. Micronutrients and many important factors that affect the physiological functions of toll-like receptors. *Bulletin of the National Research Centre*. 2019; 43: 123. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0165-z>
31. Yang J. *et al.* Regularity of Toll-Like Receptors in Bovine Mammary Epithelial Cells Induced by *Mycoplasma bovis*. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022; 9: 846700. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.846700>
32. Zhou H., Cheng L., Gong H., Byun S.O., Edwards G.R., Hickford J.G.H. Variation in the Toll-like Receptor 4 (TLR4) gene affects milk traits in dairy cows. *Journal of Dairy Research*. 2017; 84(4): 426–429. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000711>
33. Spears J.W. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2000; 59(4): 587–594. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000835>
34. Arthington J.D., Ranches J. Trace Mineral Nutrition of Grazing Beef Cattle. *Animals*. 2021; 11(10): 2767. <https://doi.org/10.3390/ani11102767>
35. Lutsay V.I., Rudenko P.A., Sibirtsev V.D., Nefedov A.M. Efficiency of therapy of highly productive cows with comorbid obstetric-gynecological and orthopedic pathology. *Agrarian science*. 2025; (5): 41–47 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-394-05-41-47>
36. Spears J.W., Weiss W.P. Invited Review: Mineral and vitamin nutrition in ruminants. *The Professional Animal Scientist*. 2014; 30(2): 180–191. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)30103-0](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)30103-0)
37. Munteanu C., Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9: 1082500. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1082500>
38. Zhu C., Chen G., Yao J., Lin W. Effect of infection after liver cancer interventional therapy on T lymphocyte subsets and Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and its mechanism. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2022; 31(1): 17–23. <https://doi.org/10.17219/acem/141499>
39. Ribeiro-Gomes F.L. *et al.* Neutrophils Activate Macrophages for Intracellular Killing of *Leishmania major* through Recruitment of TLR4 by Neutrophil Elastase. *Journal of Immunology*. 2007; 179(6): 3988–3994. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.6.3988>
40. Puck A. *et al.* The soluble cytoplasmic tail of CD45 regulates T-cell activation via TLR4 signaling. *European Journal of Immunology*. 2021; 51(12): 3176–3185. <https://doi.org/10.1002/eji.202149227>
41. Mitsuhashi M. *Ex vivo* simulation of leukocyte function: Stimulation of specific subsets of leukocytes in whole blood followed by the measurement of function-associated mRNAs. *Journal of Immunological Methods*. 2010; 363(1): 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.10.002>
42. Sanguinetti C. *et al.* Binding of Gamma-Glutamyl Transferase to TLR4 Signalling Allows Tissue Factor Activation in Monocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(20): 12207. <https://doi.org/10.3390/ijms232012207>
43. Lu P. *et al.* Intestinal epithelial Toll-like receptor 4 prevents metabolic syndrome by regulating interactions between microbes and intestinal epithelial cells in mice. *Mucosal Immunology*. 2018; 11(3): 727–740. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.114>
44. Wathe D.C. *et al.* Relationships between metabolic profiles and gene expression in liver and leukocytes of dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*. 2021; 104(3): 3596–3616. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19165>
45. Kenny E.F., Quinn S.R., Doyle S.L., Vink P.M., van Eenennaam H., O'Neill L.A.J. Bruton's Tyrosine Kinase Mediates the Synergistic Signalling between TLR9 and the B Cell Receptor by Regulating Calcium and Calmodulin. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e74103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074103>
46. Shintani Y. *et al.* Toll-like receptor 9 protects non-immune cells from stress by modulating mitochondrial ATP synthesis through the inhibition of SERCA2. *EMBO Reports*. 2014; 15(4): 438–445. <https://doi.org/10.1002/embr.201337945>
47. Tang S. *et al.* Extracellular calcium elicits feedforward regulation of the Toll-like receptor-triggered innate immune response. *Cellular & Molecular Immunology*. 2017; 14(2): 180–191. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.59>
48. Oh-hora M. *et al.* Dual functions for the endoplasmic reticulum calcium sensors STIM1 and STIM2 in T cell activation and tolerance. *Nature Immunology*. 2008; 9(4): 432–443. <https://doi.org/10.1038/ni1574>
49. Hogan P.G., Lewis R.S., Rao A. Molecular Basis of Calcium Signaling in Lymphocytes: STIM and ORAI. *Annual Review of Immunology*. 2010; 28: 491–533. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132550>

50. Moreira V.R., Zeringue L.K., Williams C.C., Leonardi C., McCormick M.E. Influence of calcium and phosphorus feeding on markers of bone metabolism in transition cows. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92(10): 5189–5198. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2289>
51. Wächter S., Cohrs I., Golbeck L., Wilkens M.R., Grünberg W. Effects of restricted dietary phosphorus supply to dry cows on periparturient calcium status. *Journal of Dairy Science*. 2022; 105(1): 748–760. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20726>
52. Zhang D. *et al.* High Phosphate-Induced Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells is Associated with the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018; 42(6): 1205–1215. <https://doi.org/10.1159/000485874>
53. Almousa L.A., Salter A.M., Langley-Evans S.C. Varying magnesium concentration elicits changes in inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Magnesium Research*. 2018; 31(3): 99–109. <https://doi.org/10.1684/mrh.2018.0439>
54. Haase H. *et al.* Zinc Signals Are Essential for Lipopolysaccharide-Induced Signal Transduction in Monocytes. *Journal of Immunology*. 2008; 181(9): 6491–6502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6491>
55. Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор. *Сеченовский вестник*. 2022; 13(4): 4–17. <https://doi.org/10.47093/22187332.2022.13.4.4-17>
56. Liu X. *et al.* Zinc finger protein ZBTB20 promotes toll-like receptor-triggered innate immune responses by repressing *IkB α* gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(27): 11097–11102. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301257110>
57. Sharif-Askari E. *et al.* Zinc Finger Protein Gfi1 Controls the Endotoxin-Mediated Toll-Like Receptor Inflammatory Response by Antagonizing NF- κ B p65. *Molecular and Cellular Biology*. 2010; 30(16): 3929–3942. <https://doi.org/10.1128/MCB.00087-10>
58. Maiguma M. *et al.* Dietary Zinc Is a Key Environmental Modifier in the Progression of IgA Nephropathy. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e90558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090558>
59. Kamei N. *et al.* Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281(36): 26602–26614. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601284200>
60. de Pontual L. Iron and susceptibility to infections. *Archives de Pédiatrie*. 2017; 24(5S): 5S14–5S17 (in French). [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)24004-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)24004-4)
61. Balounová J., Vavrochová T., Benešová M., Ballek O., Kolář M., Filipp D. Toll-like receptors expressed on embryonic macrophages couple inflammatory signals to iron metabolism during early ontogenesis. *European Journal of Immunology*. 2014; 44(5): 1491–1502. <https://doi.org/10.1002/eji.201344040>

ОБ АВТОРАХ

Екатерина Ивановна Тарасова
младший научный сотрудник
ekaterina45828@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6325-7389>

Елена Анатольевна Сизова
доктор биологических наук, доцент
Sizova.L78@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5125-5981>

Елена Владимировна Яшуева
кандидат биологических наук
vasilena56@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1589-2211>

Святослав Валерьевич Лебедев
доктор биологических наук, член-корреспондент
Российской академии наук
lsv74@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9485-7010>

Федеральный научный центр биологических систем
и агротехнологий Российской академии наук,
ул. 9 Января, 29, Оренбург, 460000, Россия

50. Moreira V.R., Zeringue L.K., Williams C.C., Leonardi C., McCormick M.E. Influence of calcium and phosphorus feeding on markers of bone metabolism in transition cows. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92(10): 5189–5198. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2289>
51. Wächter S., Cohrs I., Golbeck L., Wilkens M.R., Grünberg W. Effects of restricted dietary phosphorus supply to dry cows on periparturient calcium status. *Journal of Dairy Science*. 2022; 105(1): 748–760. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20726>
52. Zhang D. *et al.* High Phosphate-Induced Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells is Associated with the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018; 42(6): 1205–1215. <https://doi.org/10.1159/000485874>
53. Almousa L.A., Salter A.M., Langley-Evans S.C. Varying magnesium concentration elicits changes in inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Magnesium Research*. 2018; 31(3): 99–109. <https://doi.org/10.1684/mrh.2018.0439>
54. Haase H. *et al.* Zinc Signals Are Essential for Lipopolysaccharide-Induced Signal Transduction in Monocytes. *Journal of Immunology*. 2008; 181(9): 6491–6502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6491>
55. Skalny A.V., Sotnikova T.I., Korobeynikova T.V., Tinkov A.A. Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(4): 4–17 (in Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17>
56. Liu X. *et al.* Zinc finger protein ZBTB20 promotes toll-like receptor-triggered innate immune responses by repressing *IkB α* gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110(27): 11097–11102. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301257110>
57. Sharif-Askari E. *et al.* Zinc Finger Protein Gfi1 Controls the Endotoxin-Mediated Toll-Like Receptor Inflammatory Response by Antagonizing NF- κ B p65. *Molecular and Cellular Biology*. 2010; 30(16): 3929–3942. <https://doi.org/10.1128/MCB.00087-10>
58. Maiguma M. *et al.* Dietary Zinc Is a Key Environmental Modifier in the Progression of IgA Nephropathy. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e90558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090558>
59. Kamei N. *et al.* Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281(36): 26602–26614. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601284200>
60. de Pontual L. Iron and susceptibility to infections. *Archives de Pédiatrie*. 2017; 24(5S): 5S14–5S17 (in French). [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)24004-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)24004-4)
61. Balounová J., Vavrochová T., Benešová M., Ballek O., Kolář M., Filipp D. Toll-like receptors expressed on embryonic macrophages couple inflammatory signals to iron metabolism during early ontogenesis. *European Journal of Immunology*. 2014; 44(5): 1491–1502. <https://doi.org/10.1002/eji.201344040>

ABOUT THE AUTHORS

Ekatereina Ivanovna Tarasova
Junior Research Assistant
ekaterina45828@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6325-7389>

Elena Anatolyevna Sizova
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor
Sizova.L78@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5125-5981>

Elena Vladimirovna Yausheva
Candidate of Biological Sciences
vasilena56@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1589-2211>

Svyatoslav Valerievich Lebedev
Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member
Russian Academy of Sciences
lsv74@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9485-7010>

Federal Research Centre of Biological Systems and
Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences,
29 9th January Str., Orenburg, 460000, Russia