

Зоотехния и ветеринария

УДК 636.034:636.082

DOI: 10.31857/S2500262723030110, EDN: EZZSGM

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КОЭНЗИМ Q9 (COQ9) С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕПРОДУКТИВНЫХ КАЧЕСТВ ГОЛШТИНСКИХ КОРОВ*

Н.Ю. Сафина, кандидат биологических наук, З.Ф. Фаттахова, кандидат биологических наук, Э.Р. Гайнутдинова, аспирант, Ш.К. Шакиров, доктор сельскохозяйственных наук

Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства
Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,
420059, Казань, Оренбургский тракт, 48
E-mail: natysafina@gmail.com

Исследования проводили в 2019–2022 г. с целью изучения ассоциаций полиморфизма гена коэнзим Q9 (COQ9), влияющего на энергетические и метаболические процессы в организме, с показателями репродуктивных качеств коров-первотелок голштинской породы. Опытное поголовье (251 гол.) подбирали из животных-аналогов, содержащихся в равных условиях в хозяйстве, благополучном по инфекционным и инвазионным заболеваниям. ДНК-тестирование аллельного полиморфизма $G \rightarrow A$ (гуанин \rightarrow аденин) гена COQ9, вследствие которого происходят изменения в окислительном фосфорилировании, что отражается на дыхательной функции митохондрий, осуществляли методом ПЦР-ПДРФ. В локусе гена COQ9 – BstMB I идентифицированы два аллеля ($A - 0,604$; $G - 0,396$) и три генотипа ($AA - 36,6\%$; $AG - 48,2\%$; $GG - 15,5\%$), что свидетельствует о генетическом биоразнообразии популяции. Хи-квадрат принимает значение намного ниже критического (0,05). Популяция находится в генетическом равновесии согласно закону Харди-Вайнберга. Изучены признаки воспроизводительной способности коров-первотелок разных генетических групп по гену COQ9. По результатам анализа взаимосвязей показателей фертильности и генотипов гена COQ9 особи с генотипом COQ9AA отличались повышенной живой массой во время осеменения и при отеле. Животные с генотипом COQ9AG характеризовались поздним возрастом первого плодотворного осеменения, при этом количество затраченных спермодоз было наименьшим. Первотелки группы COQ9AG отличались самым непродолжительным межотельным, сухостойным и сервис-периодом, и, как следствие, большим выходом живых телят, высоким индексом Дохи и коэффициентом воспроизводительной способности. Влияние генетических факторов на репродуктивные качества крупного рогатого скота позволяют разрабатывать системы управления продуктивностью сельскохозяйственных животных на основе применения молекулярно-генетических методов.

ASSOCIATION OF COENZYME Q9 (COQ9) GENE POLYMORPHISM WITH TRAITS OF REPRODUCTIVE QUALITIES OF HOLSTEIN COWS

N.Yu. Safina, Z.F. Fattakhova, E.R. Gaynutdinova, Sh.K. Shakirov

Tatar Scientific Research Institute of Agriculture – Subdivision of the Federal
State Budgetary Institution of Science «Kazan Scientific Center of Russia Academy of Sciences»,
420059, Kazan, Orenburgsky tract, 48
E-mail: natysafina@gmail.com

The paper presents the results in 2019–2022 of studying the associations of polymorphism of the coenzyme Q9 (COQ9) gene, which affects the energy and metabolic processes in the body, with traits of the reproductive qualities of Holstein heifers. The experimental population was selected from animal analogues (251 heads). DNA testing of allelic polymorphism $G \rightarrow A$ (guanine \rightarrow adenine) of the COQ9 gene, which results in changes in oxidative phosphorylation, that affects the respiratory function of mitochondria, was carried out by PCR-RFLP. Two alleles ($A - 0.604$; $G - 0.396$) and three genotypes ($AA - 36.6\%$; $AG - 48.2\%$; $GG - 15.5\%$) have been identified, in the COQ9 – BstMB I gene locus, that indicates genetic biodiversity populations. The chi-square takes on a value well below the critical value (0.05). The population is in genetic equilibrium according to the Hardy-Weinberg law. The traits of the reproductive ability of cows (251 animals) of different genetic groups of the COQ9 gene have been studied. An analysis of the relationship between fertility rates and genotypes of the COQ9 gene showed that individuals with the COQ9AA genotype were characterized by increased live weight during insemination and at calving. Animals with the COQ9AG genotype were characterized by a later age of the first fruitful insemination, while the number of sperm doses spent on them was minimal. The same group of heifers had the shortest calving interval, open day and service period and, as a result, a greater yield of live calves, a high fertility index of Dohi and a reproductive ability coefficient. The data presented in our research prove the influence of genetic factors on the reproductive qualities of cattle, which makes it possible to develop systems for managing the productivity of farm animals based on the use of molecular genetics methods.

Ключевые слова: ген, генотип, полиморфизм, коэнзим Q9, COQ9, фертильность, воспроизводительные качества, отел, осеменение, первотелки, крупный рогатый скот

Key words: gene, genotype, polymorphism, coenzyme Q9, COQ9, fertility, reproductive qualities, calving, insemination, heifers, cattle

Генетическая селекция крупного рогатого скота, которую исторически проводили путем сохранения особей с желательным фенотипом в качестве родителей для последующих поколений, открывает все больше возможностей для таких новых технологий, как гентипирование, генетическое картирование и селекция

с использованием маркеров. Молочная продуктивность и репродуктивная способность коров нередко находятся в обратной зависимости – с повышением удоев снижаются воспроизводительные качества [1].

Идентификация специфических аллелей, ответственных за генетическую изменчивость воспроизво-

*подготовлено в рамках государственного задания Эколого-генетические подходы к созданию и сохранению ресурсов растений и животных, расширению их адаптивного потенциала и биоразнообразия, разработка сберегающих агротехнологий с целью повышения устойчивости производства высококачественной продукции, достижения безопасности для здоровья человека и окружающей среды. Номер регистрации: 122011800138-7

дательных качеств, расширила бы возможности отбора животных по показателям репродуктивной функции [2, 3, 4]. Многие из идентифицированных мутаций, влияющих на фертильность, на сегодняшний день, представляют собой аллели с потерей функций, которые часто летальны для эмбрионов, например, HH1 – гаплотип фертильности у голштинского крупного рогатого скота [5, 6]. Из-за отсутствия генетического контроля и неправильного подбора родительских пар в популяциях происходит накопление нежелательных аллелей [7], что в результате сказывается не только на генетическом биоразнообразии, но и на качестве потомства [8].

Ген *COQ9* (*coenzyme Q9*, *коэнзим Q9*, *кофермент Q9*) идентифицирован и охарактеризован как новый ген, который при мутации приводит к Q-дефицитному фенотипу, подобно другим генам *COQ* [9]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *COQ9* (NC001039767.1) картирован в положении 159 в *bovine coenzyme Q9* (rs109301586) на хромосоме 18 (18:25527339). Миссенс-мутация вызывает изменение G → A (гуанин → аденин), что приводит к замене аминокислоты с аспарагиновой кислоты на аспарагин в положении 53 белка и влечет за собой изменения в окислительном фосфорилировании, что отражается на дыхательной функции митохондрий [4].

Высказано предположение, что мутация коэнзима Q9 модулирует размножение, посредством регуляции энергетического метаболизма в митохондриях, что, в свою очередь, влияет на послеродовой энергетический баланс [4]. Дефицит фермента CoQ в ооцитах у мышей, сопровождается рядом фенотипических изменений, характерных для митохондриальной дисфункции ооцитов, связанной с репродуктивным старением [10]. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о влиянии полиморфизма гена *COQ9* на продолжительность интервала между отелом и зачатием или длительность сервис-периода [3, 11, 12], коэффициент оплодотворяемости коров, кратность осеменения [4, 13], динамику живой массы после отела [4], потребление корма перед отелом [13]. Ранее сообщалось об отсутствии статистически значимой разницы по уровню молочной продуктивности и качественному составу молока коров разных генотипов по гену *COQ9* [4], однако другие исследователи указывают на то, что у животных с генотипом *COQ9GG* установлено повышенное содержание соматических клеток в продукции [13]. Такие результаты дают возможность предполагать, что полиморфизм гена *COQ9* может быть перспективным геном-маркером для исследований, направленных на отбор коров по репродуктивной эффективности без негативного влияния на молочную продуктивность.

Цель исследования – определение взаимосвязи полиморфизма гена *COQ9* с показателями репродуктивных качеств коров-первотелок голштинского скота.

Методика. Работу проводили в 2019–2022 гг. на биологическом материале 251 гол. коров-первотелок голштинской породы СХПК «Племенной завод им. Ленина» Атинского района Республики Татарстан. Опытное поголовье подбирали из животных-аналогов, содержащихся в равных условиях в хозяйстве благополучном по инфекционным и инвазионным заболеваниям. Отбор образцов цельной крови осуществляли в вакуумные пробирки К-3 (APEXLAB, Китай), содержащие коагулянт EDTA, из хвостовой вены животных. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. На проведение исследований было получено разрешение от Комиссии по биоэтике Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» № 22/7 от 09 июня 2022 г.

Для выделения ДНК из проб использовали специальный набор («АмплиПрайм» ДНК-Сорб В), производимый ООО «ДНК-технологии» (NextBio, Россия), по методике, рекомендованной заводом-изготовителем. Фрагменты ДНК амплифицировали на программируемых термоциклерах «MyCycler» и «T100 Thermal Cycler» (BIO RAD, США) в оптимальных температурно-временных режимах, разработанных для комплекта праймеров (Евроген, Россия), со следующей олигонуклеотидной последовательностью:

COQ9 F: 5' – AGT TTC TGT TTC AGT GCC CCG – 3'

COQ9 R: 5' – GCA GGT GTT CTG ATG CCT ACC – 3' [12].

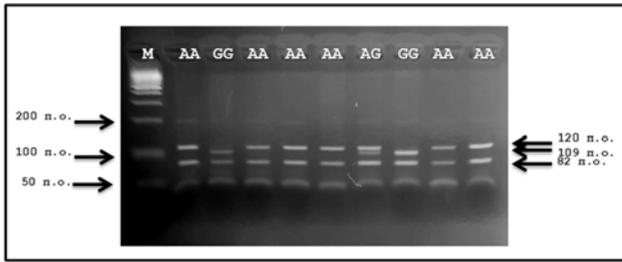
Для раствора ПЦР использовали следующие реактивы: дионизированную воду, смесь dNTPs, *Taq*-полимеразу с поставляемым буфером (СибЭнзим, Россия). Реакционные смеси, включающие в себя 2 мкл очищенной ДНК, готовили общим объемом 20 мкл. Реакционную смесь, содержащую эндонуклеазу рестрикции *BstMB I* (СибЭнзим, Россия), общим объемом 5 мкл вносили в пробирки с амплификонами и подвергали гидролизу в течение 2 ч. при температуре 65 °С. Для определения полиморфизма гена *COQ9* амплифицированные фрагменты, обработанные рестриктазой, разделяли в агарозном геле 2,6 % с добавлением 5 мкл 10 %-ного бромистого этидия в 1хТБЕ-буфере в камере для горизонтального фореза (Helicon, Россия) при напряженности электрического поля в 20 В/см в течение 20 мин. Визуализацию и фиксирование проводили с использованием системы документирования «Gel&Doc» и «GelDoc Go» с программным обеспечением «Image Lab Touch» V. 3.0 (BIO RAD, США) (Bio-Rad, США). Идентификацию генотипов осуществляли по выявляемому полиморфизму последовательностей ДНК.

Анализ показателей воспроизводительных качеств подопытных животных проводили по данным из официальной информационно-аналитической системы «СЕЛЭКС. Молочный скот 9.1.1.0» (АРМ Плинор, Россия), содержащей первичные данные племенного, ветеринарного и зоотехнического учета по стаду, установленной на ПК в отделе физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН. Частоту встречаемости отдельных аллелей генотипов определяли по формуле Е. К. Меркурьевой (1983), генетическое равновесие в популяциях по гену *COQ9* рассчитывали на основе закона Харди-Вайнберга методом хи-квадрат (χ^2).

Из первотелок с установленными генотипами были сформированы опытные группы для исследования хозяйственно-полезных признаков животных. Коэффициент воспроизводительной способности – показатель, характеризующий плодовитость маточного поголовья, Индекс Дохи – обобщенный показатель, отражающий пожизненную плодовитость самки, расчетный выход живых телят на 100 коров в год определяли по стандартным методикам в зоотехнии [14].

Экспериментальный материал обрабатывали в программе MS Excel на ПЭВМ методами статистического анализа. Достоверность данных между независимыми выборками проверяли с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В результате полимеразной цепной реакции, были получены цельные фрагменты длиной 202 пар оснований (п.о.). Дальнейшая их обработка эндонуклеазой рестрикции *BstMB I* и электрофоретическое разделение дали сочетания, позволившие



Электрофореграмма разделения продуктов ПЦР-ПДРФ в агарозном геле (M – ДНК-маркер 50...1000 п.о.).

идентифицировать различные генотипы по гену *COQ9* (см. рисунок), которые были представлены следующим количеством оснований: *COQ9AA* – 120 и 82 п.о.; *COQ9GG* – 109 и 82 п.о.; *COQ9AG* – 120, 109 и 82 п.о.

По результатам детекции, на основе сочетания фрагментов, были выявлены все аллели и генотипы (табл. 1), что свидетельствует о наличии генетического разнообразия по гену коэнзим *Q9* в исследуемой популяции. Установленное распределение аллелей *COQ9A* и *COQ9G* составило 0,604 и 0,396 соответственно. В поголовье наблюдали преобладание «нормального» аллеля над «мутантным». В ожидаемом распределении отмечен статистически незначимый сдвиг в сторону нарастания гомозиготности (0,2 %). При этом, например, у голштинского скота Бразилии [13] и Мексики [12] частота встречаемости аллеля *COQ9A* варьировала от 0,446 до 0,460, аллеля *COQ9G* – от 0,524 до 0,540, а соотношение аллелей *A* и *G* у американского голштинского скота в двух разных популяциях составляло 0,479 к 0,524 [4] и 0,491 к 0,509 [3] соответственно. Таким образом, в упомянутых работах зарубежных авторов, изучавших голштинский скот, в отличие от наших данных, доминировал аллель *COQ9G*, имея некоторую вариативность в распределении. Вероятно, это могло быть связано с ареалом обитания скота или обусловлено генетической наследственностью из-за отсутствия селекции.

Табл. 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов гена *COQ9* в популяции коров-первотелок

Распределение	Генотип						Аллель		χ^2
	AA		AG		GG		A	G	
	n	%	n	%	n	%			
Наблюдаемое	91	36,3	121	48,2	39	15,5	0,604	0,396	0,02
Ожидаемое	91	36,4	120	47,9	40	15,7			

В результате оценки вариативности наблюдаемого и ожидаемого распределения идентифицированных генотипов методом хи-квадрат установлено, что исследуемая популяция находится в генетическом равновесии согласно закону Харди-Вайнберга по гену *COQ9*. Величина χ^2 (0,02) была значительно ниже критического уровня ($\chi^2_{крит} = 5,99$). Частота встречаемости генотипов *COQ9AA*, *COQ9AG* и *COQ9GG* в популяции коров-первотелок составила соответственно 36,3 %, 48,2 и 15,5 %. Как и в нашем исследовании, наибольшее число животных (53,6...56,0 %) имели гетерозиготный генотип *COQ9AG*. Однако среди гомозиготных особей в татарстанской популяции голштинских коров-первотелок наблюдается количественное преобладание генотипа *COQ9AA* над *COQ9GG*, в отличие от данных из других источников, согласно которым доля особей с генотипом *COQ9AA* в среднем составляла 17,8...20,0 %, с генотипом *COQ9GG* – 25,5...28,6 % [4, 12, 13].

Достоверно ($p < 0,05$) более ранний возраст первого плодотворного осеменения отмечен у особей с генотипом *COQ9GG*, он наступал быстрее, чем у животных с генотипом *COQ9AG*, на 0,6 мес. (табл. 2). У нетелей с генотипом *COQ9AA* отмечали промежуточное значение. По живой массе при первом осеменении первотелки с генотипом *COQ9AA* превосходили животных с генотипом *COQ9AG* на 1,4 %, *COQ9GG* – на 1,5 %. Ко времени первого плодотворного осеменения коров с генотипом *COQ9AA* эта разница увеличивалась до статистически значимой ($p < 0,05$) и составляла, в сравнении с субпопуляцией, имеющей генотип *COQ9GG*, 14,6 кг, *COQ9AG* – 12,2 кг (или 3,4 и 2,8 %). При первом отеле достоверное превышение живой массы особей с генотипом *COQ9AA* над животными с генотипом *COQ9GG* составило 11,5 кг (2,2 %; $p < 0,05$). В зарубежных исследованиях похожую картину в динамике наблюдали в виде тенденции [4]. Наблюдаемое превосходство группы с генотипом *COQ9AA*, по сравнению с *COQ9AG* было равно 5,2 кг, или менее 1,0 %.

Кратность осеменения в зависимости от генотипа по гену *COQ9* не имела статистически значимых различий, принимая минимальный уровень у особей с генотипом *COQ9AG* – 1,08, и незначительно варьируя в других группах животных от 1,14 до 1,16. Достоверно значимые ассоциации установлены в исследовании М. S. Ortega и др. при изучении фертильности голштинских коров в зависимости от гена *COQ9*, которые установили, что коровы с генотипом *COQ9AA* характеризовались лучшими генетическими достоинствами по воспроизводительной способности, в том числе минимальной кратностью осеменения и большей частотой наступления стельности [4]. Michel-Regalado и др. (2020) в своих исследованиях установили, что для осеменения *COQ9AG*-животных требуется меньше сперматозоидов, по сравнению с гомозиготными коровами [12].

Продолжительность сервис-периода отражает плодовитость животных и организацию воспроизводства стада. При сопоставлении первотелок с генотипами *COQ9AA* (132,8 дн.) и *COQ9AG* (116,3 дн.) у гетерозиготных животных наблюдается укороченный сервис-период, со статистически достоверной разницей 16,5 дней (12,4 %; $p < 0,05$). Схожие данные представлены и в других источниках [12]. Продолжительность межотельного периода в зависимости от генотипа по гену *COQ9* варьирует незначительно 385,8...389,4 дня. У особей с генотипами *COQ9AA* и *COQ9GG* длительность сухостойного периода была больше, чем у животных с генотипом *COQ9AG*, соответственно на 5,1 день (5,3 %; $p < 0,05$) и 4,6 дней (7,9 %). Другие исследователи считают, что лучшими показателями репродуктивных качеств и самым коротким интервалом от отела до следующего плодотворного осеменения отличаются коровы с генотипом *COQ9AA* [4, 13].

Судя по величине индекса плодовитости коров, введенному Дохи, возраст первого отела и продолжительность межотельного периода не у всех животных находится в диапазоне физиологических норм. В целом по изучаемой популяции он варьировал от 46,9 до 47,6 ед., что соответствует среднему значению для первотелок. Выход живых телят на 100 гол. первотелок с разными генотипами, установленный расчетным методом, свидетельствует о высокой репродуктивной функции оцениваемых животных. Между группами особей с генотипами *COQ9AG* и *COQ9AA* отмечена статистически значимая разница 5,8 гол. (6,6 %; $p < 0,05$), что выгодно характеризует гетерозиготных первотелок. Наибольший в опыте коэффициент воспроизводительной способности

Табл. 2. Показатели воспроизводительной способности коров-первотелок с разными генотипами гена *COQ9*

Показатель	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG
Возраст 1 плодотворного осеменения, мес.	18,1±0,31	18,2±0,25*	17,6±0,17
Живая масса при 1 осеменении, кг	422,9±3,3	416,4±3,4	416,8±5,7
Живая масса при 1 плодотворном осеменении, кг	432,2±3,9*	420,0±3,5	417,6±5,8
Живая масса при 1 отёле, кг	529,9±4,6*	524,7±4,2	518,4±3,3
Кратность осеменения	1,14±0,04	1,08±0,02	1,16±0,08
Сервис-период, дн.	132,8±6,7*	116,3±4,9	122,71±10,9
Межотёльный период, дн	389,4±6,3	385,8±5,8	387,8±8,2
Сухостойный период, дн.	58,7±1,8*	53,6±1,5	58,2±2,2
Индекс плодovitости Дохи	46,9±0,8	47,1±0,5	47,6±0,8
Выход телят на 100 коров, гол.	81,5±2,0	87,3±1,6*	85,0±2,2
Коэффициент воспроизводительной способности	0,94±0,01	0,95±0,01	0,94±0,02

**p* < 0,05 уровень значимости по отношению к меньшему показателю

отмечен в группе животных с генотипом *COQ9AG*–0,95, однако это превосходство носило характер тенденции. В разрезе других групп генотипов гена *COQ9* его уровень составил 0,94, что на 0,01 ед. (или 1,1 %) хуже показателя, наблюдаемого у *COQ9AG*-коров.

Выводы. Таким образом, данные, представленные в нашей работе, свидетельствуют о биоразнообразии и генетическом равновесии в популяции. Определены взаимосвязи полиморфизма гена *COQ9* с показателями репродуктивных качеств коров-первотелок голштинского скота, которые доказывают влияние генетических факторов на признаки воспроизводства крупного рогатого скота.

Установлено, что животные-носители гетерозиготного генотипа *COQ9AG*, несмотря на более поздний возраст первого плодотворного осеменения, характеризуются хорошим уровнем фертильности: имеют максимальный выход живых телят на 100 гол. коров и высокий коэффициент воспроизводительной способности, при относительно недолгих межотёльном, сухостойном и сервис-периодах.

Эти знания имеют теоретическую и практическую значимость и создают предпосылки, позволяющие разработать системы управления продуктивностью сельскохозяйственных животных на основе применения молекулярно-генетических, физиологических и экологических методов и подходов.

Литература:

1. Гайнутдинова Э.Р., Сафина Н.Ю., Шакиров Ш.К. Совместимость молочной продуктивности и воспроизводительной способности коров-первотелок голштинской породы // *Вестник Казанского государственного аграрного университета*. 2020. Т. 15. № 2 (58). С. 5–9.
2. *Genome-wide association study for endocrine fertility traits using single nucleotide polymorphism arrays and sequence variants in dairy cattle* / A.M.M. Tenghe, A.C. Bouwman, B. Berglund, et al. // *Journal of Dairy Science*. 2016. Vol. 99. P. 5470–5485. doi. 10.3168/jds.2015-10533.
3. *Use of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with daughter pregnancy rate for prediction of genetic merit for reproduction in Holstein cows* / M.S. Ortega, A.C. Denicol, J.B. Cole et al. // *Animal Genetics*. 2016. Vol. 47. P. 288–297. doi.10.1111/age.12420
4. *A single nucleotide polymorphism in COQ9 affects mitochondrial and ovarian function and fertility in*

Holstein cows / M.S. Ortega, S. Wohlgemuth, P. Tribulo et al. // *Biology of Reproduction*. 2017. Vol. 96. No 3. P. 652–663. doi. 10.1093/biolre/iox004

5. Зиновьева Н. А. Гаплотипы фертильности голштинского скота / *Сельскохозяйственная биология*. 2016. Т. 51. № 4. P. 423–435. doi. 10.15389/agrobiology.2016.4.423rus
6. *Идентификация полиморфизма гена APAF1 у голштинского скота* / Н. Ю. Сафина, З. Ф. Фаттахова, Э. Р. Гайнутдинова и др. // *Международный вестник ветеринарии*. 2022. № 2. С. 134–139. doi. 10.52419/issn2072–2419.2022.2.134
7. *Выращивание телок для роботизированной технологии доения* / О. Б. Филиппова, А. И. Фролов, А. Н. Бетин и др. // *Эффективное животноводство*. 2022. № 4(179). С. 26–29. doi. 10.24412/cl-33489–2022–4–26–29
8. *Воспроизводительные причины коров подбора быков с учетом сходства их групп крови с аллелофондом стада* / Д. Политкин, А. Новиков, А. Хрунова и др. // *Молочное и мясное скотоводство*. 2013. № 5. С. 12–13.
9. *COQ9, a new gene required for the biosynthesis of coenzyme Q in Saccharomyces cerevisiae* / A. Johnson, P. Gin, B.N. Marbois et al. // *Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280. P. 31397–404. doi. 10.1074/jbc.M503277200
10. *Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging* / A. Ben-Meir, E. Burstein, A. Borrego-Alvarez et al. // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14. P. 887–895. doi. 10.1111/accel.12368
11. *Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle* / S.D. Cochran, J.B. Cole, D.J. Null et al. // *BMC Genetics*. 2013. Vol. 14. P. 1–23. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-49> (дата обращения: 24.05.2022)
12. *Effect of COQ9 and STAT5A polymorphisms on reproductive performance in a Holstein cow herd in Mexico* / N.R. Michel-Regalado, M.A. Ayala-Valdovinos, J. Galindo-Garcia et al. // *Animal Reproduction*. 2020. Vol. 17. No. 3. P. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2020-0039> (дата обращения: 05.02.2021)
13. *Silveira P.A.S. Associações de mutações genéticas com a fertilidade, produção de leite, metabolismo e saúde de vacas leiteiras: tese ... dr. vet. sc.: Data da defesa: 26.02.18. Pelotas, 2018. 97 f.*
14. Дунин И. М. Термины и определения, используемые в селекции, генетике и воспроизводстве сельскохозяйственных животных. М.: ВНИИПлем, 1996. 306 с.

Поступила в редакцию 10.02.2023
 После доработки 28.03.2023
 Принята к публикации 25.04.2023