



# БАЛТВЕТФОРУМ

**XX международный научно-практический «Балтийский форум ветеринарной  
медицины и продовольственной безопасности»**

***25-26 сентября 2025***

**Анализ встречаемости генетических дефектов HCD, HH5, NMW  
голштинского скота в России**

***Тема ГЗ FGGN-2024-0015***

**Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории частной генетики и геномики птицы НЦ ВНИИГРЖ**

**Ларкина Татьяна Александровна**

В голштинской породе в настоящее время регистрируется 11 гаплотипов фертильности (HCD, HH0, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HHB, HHC, HHD, HMW), оказывающих влияние на процент успешных осеменений (с наступлением стельности) и(или) ассоциированных с эмбриональной и ранней постэмбриональной смертностью на различных стадиях и встречающихся с частотой от 0,01 до 2,95 %



Зиновьева Н.А. Гаплотипы фертильности голштинского скота // С.-х. биология. 2016. Т. 51. № 4. С. 423–435

# HCD - голштинский гаплотип, ассоциированный с дефицитом холестерина

—

Распространение летальных и полуметальных генетических мутаций в популяциях крупного рогатого скота становится причиной эмбриональной и постэмбриональной смертности телят. Использование ограниченного числа быков-производителей создает опасность широкого распространения генетических аномалий. Рecessивный дефект голштинского скота — дефицит холестерина HCD (haplotype cholesterol deficiency) характеризуется гибелью телят в первые дни или месяцы жизни.

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

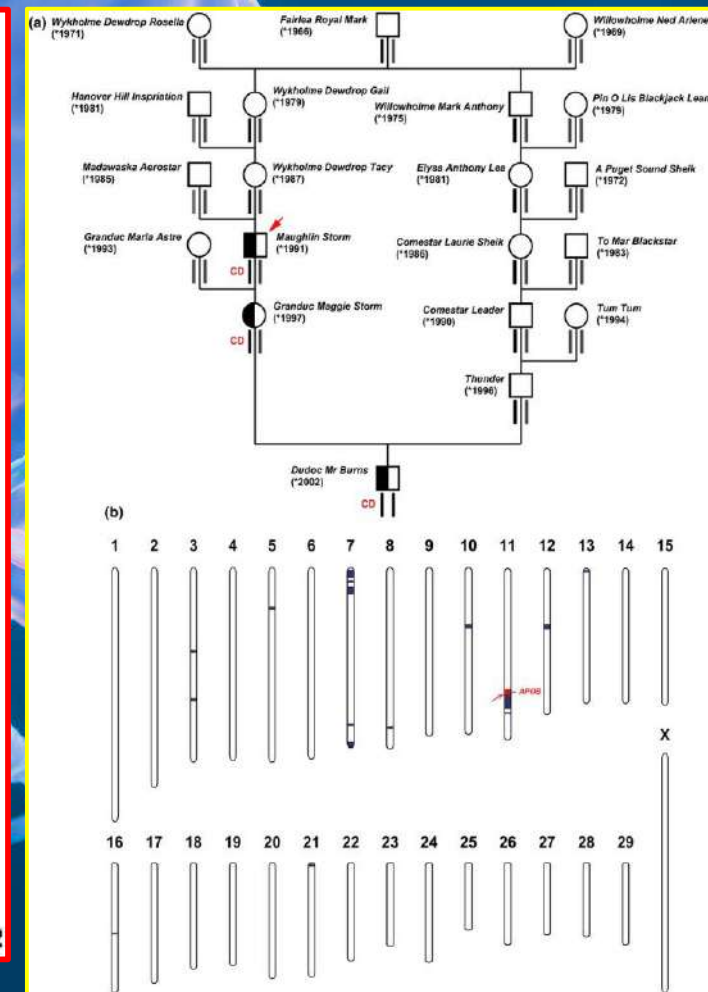
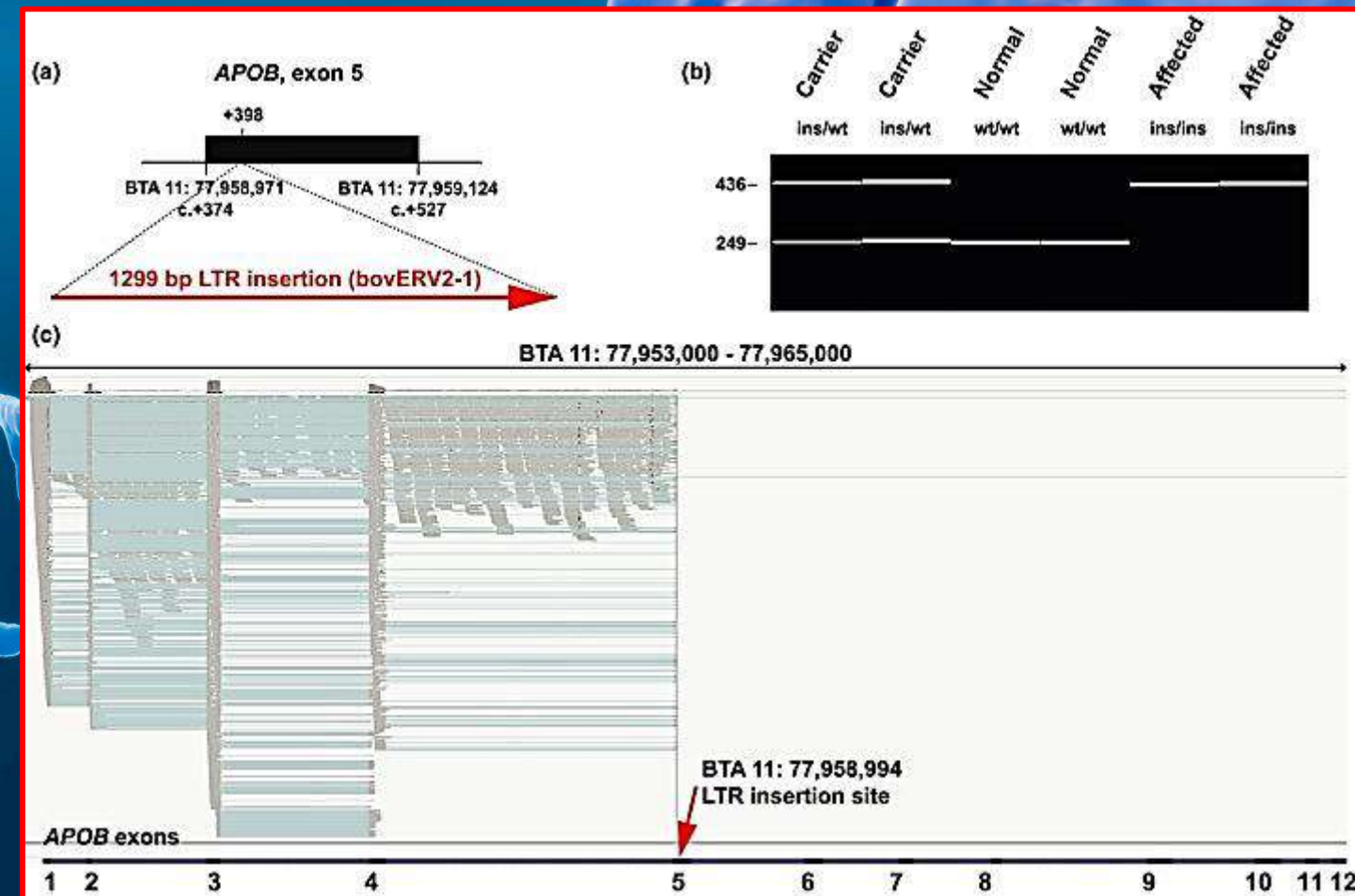
- ☐ отставание в росте и развитии, кахексия
- ☐ идиопатическая диарея, неподдающаяся медикаментозному лечению
- ☐ гипохолестеринемия или отсутствие холестерина в сыворотке крови, пониженный уровень гемоглобина, лейкоцитоз
- ☐ гибель телят в первые дни или месяцы жизни



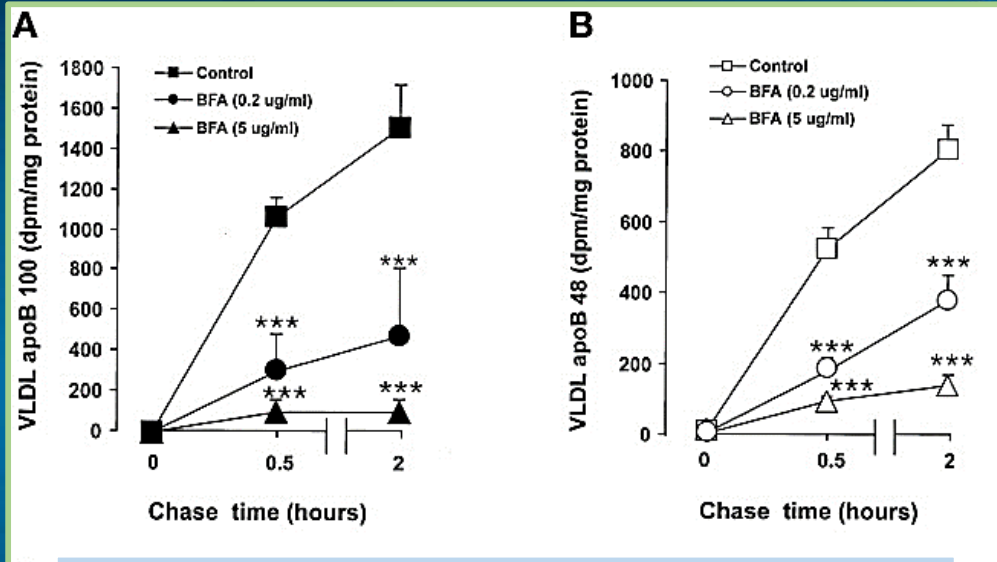
**Впервые выявил в 2015 году:**

Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Haas D, Raddatz BB, Hewicker-Trautwein M, Proios I, Schmicke M, Grünberg W. Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle. J Dairy Sci. 2016 Nov;99(11):8915-8931. doi: 10.3168/jds.2016-11118. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27614835.

Дальнейшие исследования показали, что причиной этой мутации (инсерция-эндогенный ретровирус ERV2-1) служит вставка длиной 1299 bp в 5-м экзоне гена *APOB* (аполипопротеин В) на ВТА11, приводящая к сдвигу рамки считывания в области кодона для 135-го аминокислотного остатка в белке *APOB*. В результате происходит усечение 97 % соответствующего белка



Menzi F, Besuchet-Schmutz N, Fragnière M, Hofstetter S, Jagannathan V, Mock T, Raemy A, Studer E, Mehinagic K, Regenscheit N, Meylan M, Schmitz-Hsu F, Drögemüller C. A transposable element insertion in *APOB* causes cholesterol deficiency in Holstein cattle. *Anim Genet.* 2016 Apr;47(2):253-7. doi: 10.1111/age.12410. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26763170; PMCID: PMC4849205.



Hebbachi AM, Gibbons GF. Microsomal membrane-associated apoB is the direct precursor of secreted VLDL in primary cultures of rat hepatocytes. J Lipid Res. 2001 Oct;42(10):1609-17. PMID: 11590217.

Генерация преждевременного стоп-кодона в открытой рамке считывания гена *АРОВ* вызывает усечение длины белка до 140 аминокислот. Установлено, что такие ранние укорочения вызывают неспособность выведения хиломикронов из клеток кишечника, что приводит к мальабсорбции холестерина. Белок аполипопротеин В (АРОВ) необходим для синтеза хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности в кишечнике и печени. Аполипопротеины представляют собой белковые, обычно амфифильные, компоненты липопротеинов, специфически связывающиеся с соответствующими липидами при формировании липопротеиновой частицы.



По РФ

# Голштинский гаплотип HH5

Гаплотип HH5, обуславливающий эмбриональные потери до 2 месяца стельности, картирован на 9-й хромосоме (25) в области 92.350.052- 93.910.957. Установлено, что причина эмбриональной смертности, ассоциированной с HH5, — делеция размером 138 kb (точки разрыва и слияния соответственно в позициях 93.232.651 и 93.370.998 UMD\_3.1). На участках, прилегающих к разрывам с обеих сторон, найдены повторяющиеся элементы — член семейства Bov-B (upstream) и L1ME3 из семейства L1 LINE (downstream). Исходя из этого, был сделан вывод, что мутационное событие произошло вследствие гомологичной рекомбинации/делеции. Делеция затрагивает полную последовательность гена диметиладенозинтрансферазы 1, известного также как ген митохондриального транскрипционного фактора B1 (mitochondrial transcription factor B1, TFB1M). TFBM1 необходим для инициации трансляции белков в митохондриях, поэтому его отсутствие у животных, гомозиготных по мутации, вызывает летальный эффект.

Cooper, T.A. Genomic evaluation and identification of a haplotype affecting fertility for Ayrshire dairy cattle [Text] / T.A. Cooper [and etc.] // Journal of Dairy Science. -2013. - Vol.96. -No.1. - P.74 .



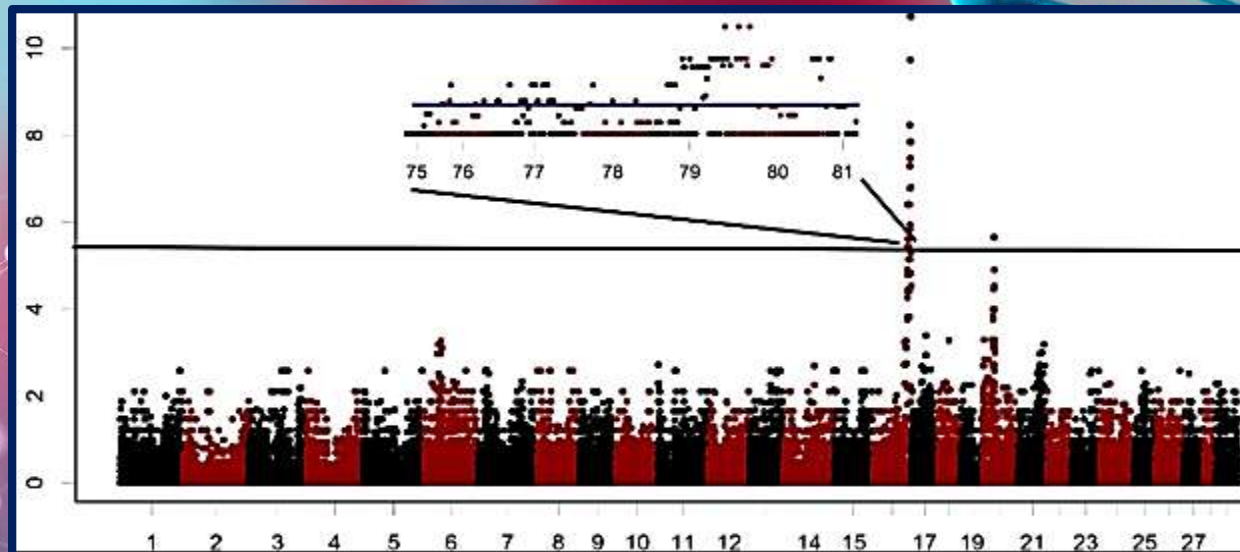
Методическое наставление разработано в ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста (канд. биол. наук Е.А. Гладырь, канд. биол. наук О.С. Романенкова, канд. биол. наук В.В. Волкова, д-р биол. наук О.В. Костюнина (Лаборатория молекулярных основ селекции), канд. с.-х. наук А.А. Сермягин (Отдел популяционной генетики и генетических основ разведения животных), филиал ВНИИГРЖ канд. биол. наук М.В. Позовникова, канд. биол. наук Н.В. Дементьева, акад. РАН, д-р биол. наук, проф., Н.А. Зиновьева)

По РФ

# Голштинский гаплотип NMW

В 2022 году впервые появилась информация о новой аномалии голштинского скота. Телята, гомозиготные носители аномалии, не могут встать на ноги после рождения, 52% телят, таких носителей, гибнут в возрасте до 18 месяцев. Так называемый синдром мышечной слабости (NMW) встречается в популяции голштинского скота у 17% животных. Рecessивный гаплотип, приводящий к повышенной смертности телят, локализован на хромосоме 16, в гене CACNA1S.

Dechow CD, Frye E, Maunsell FP. Identification of a putative haplotype associated with recumbency in Holstein calves. JDS Commun. 2022 Aug 6;3(6):412-415. doi: 10.3168/jdsc.2022-0224. PMID: 36465504; PMCID: PMC9709600.

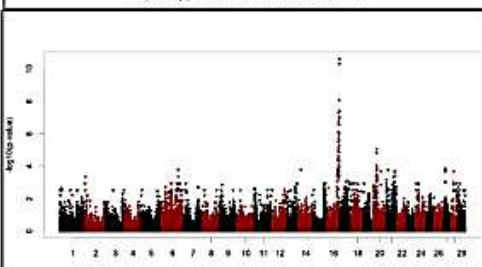


Identification of an incompletely penetrant haplotype on chromosome 16 that is associated with Holstein calf recumbency

Calves on multiple farms were unable to stand without assistance



The calf recumbency phenotype was associated with a haplotype on chromosome 16



Association of the recumbent (RH) and normal haplotypes with the inability to stand

| Genotype | Unable to stand | Normal family members |
|----------|-----------------|-----------------------|
| RH/RH    | 18              | 1                     |
| RM/RM    | 0               | 16                    |

**Объект исследования:** образцы ДНК ( $n=100$ ), выделенные из спермы быков голштинской породы РФ

**Цель:**

Изучить встречаемость гаплотипов фертильности HCD, HH5, HNW в российских популяциях быков голштинской породы и провести оценку продуктивных качеств дочерей быков – гетерозиготных носителей генетических дефектов

- *Анализируемая выборка ( $n=100$ ) быков голштинской породы (*Bos taurus taurus*) одного из племенных хозяйств Ленинградской области была случайной, в нее вошли животные с 2003 по 2018 год рождения.*
- ДНК выделяли фенольным методом из спермы
- Для генотипирования методом ПЦР использовали праймеры
- Полученные фрагменты ДНК разделяли методом горизонтального электрофореза
- Размеры ампликонов определяли относительно маркера молекулярных масс ThermoScientific Gene Ruler Ultra Low Range DNA Ladder («Fermentas», Литва).
- Документирование и обработку результатов осуществляли с помощью видеосистемы Gel Imager 2 («Helicon», Россия).
- Статистическая обработка проведена в программе STATISTICA 10.0 (Statsoft, Inc./TIBCO, Palo Alto, CA, USA).

# Результаты

Электрофореграмма продуктов ПЦР-амплификации на наличие *indel* полиморфизма в гене *АРОВ* у быков голштинской породы ( гаплотип НСD): М — маркер молекулярных масс; 1,3 — здоровые животные (присутствует фрагмент длиной 249 bp), 2, 4 — гетерозиготные носители (фрагменты 249 и 436 bp)



## Обсуждение

|       | Level of | N  | EBV<br>по<br>удой | EBV<br>по<br>удой | EBV<br>по<br>удой | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира |
|-------|----------|----|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|       | Factor   |    | Mean              | Std.D<br>ev.      | Std.Er<br>r       | Mean                | Std.D<br>ev.        | Std.Er<br>r         | Mean                 | Std.D<br>ev.         | Std.Er<br>r          | Mean                  | Std.D<br>ev.          | Std.Er<br>r           | Mean                 | Std.D<br>ev.         | Std.Er<br>r          |
| Total |          | 92 | 1162              | 2509              | 262               | 0,30                | 1,04                | 0,11                | 0,26                 | 0,90                 | 0,09                 | 12,03                 | 20,86                 | 2,17                  | 17,78                | 27,68                | 2,89                 |
| HCD   | C        | 12 | 1316              | 3258              | 941               | 0,33                | 1,13                | 0,33                | 0,28                 | 0,98                 | 0,28                 | 12,06                 | 21,81                 | 6,30                  | 16,25                | 25,40                | 7,33                 |
| HCD   | T        | 80 | 1139              | 2401              | 268               | 0,30                | 1,03                | 0,12                | 0,26                 | 0,89                 | 0,10                 | 12,03                 | 20,85                 | 2,33                  | 18,02                | 28,15                | 3,15                 |

Интересно отметить, что быки-носители мутации HCD не снижают продуктивность дочерей. Более того, в изученной популяции средняя расчетная племенная ценность по признакам удой, жир и белок у дочерей быков-носителей HCD оказалась выше, чем у интактных животных.

# Обсуждение

|     | Level of | N  | EBV<br>по<br>удою | EBV<br>по<br>удою | EBV<br>по<br>удою | EBV по<br>% жира | EBV<br>по %<br>жир<br>а | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира |
|-----|----------|----|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | Factor   |    | Mean              | Std.De<br>v.      | Std.Er<br>r       | Mean             | Std.D<br>ev.            | Std.Er<br>r         | Mean                 | Std.De<br>v.         | Std.Er<br>r          | Mean                  | Std.De<br>v.          | Std.Er<br>r           | Mean                 | Std.De<br>v.         | Std.Er<br>r          |
| HH5 | T        | 89 | 1199              | 2541              | 269               | 0,31             | 1,05                    | 0,11                | 0,27                 | 0,91                 | 0,10                 | 12,38                 | 20,94                 | 2,22                  | 18,28                | 27,80                | 2,95                 |
| HH5 | C        | 3  | 81                | 599               | 346               | 0,00             | 0,01                    | 0,00                | -0,01                | 0,01                 | 0,01                 | 1,73                  | 18,46                 | 10,66                 | 3,13                 | 23,12                | 13,35                |

|     | Level of | N  | EBV<br>по<br>удою | EBV<br>по<br>удою | EBV<br>по<br>удою | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>жира | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по %<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>белка | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира | EBV<br>по кг<br>жира |
|-----|----------|----|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|     | Factor   |    | Mean              | Std.De<br>v.      | Std.Er<br>r       | Mean                | Std.De<br>v.        | Std.Er<br>r         | Mean                 | Std.De<br>v.         | Std.Er<br>r          | Mean                  | Std.De<br>v.          | Std.Er<br>r           | Mean                 | Std.De<br>v.         | Std.Er<br>r          |
| HMW | T        | 89 | 1174              | 2547              | 270               | 0,31                | 1,05                | 0,11                | 0,27                 | 0,91                 | 0,10                 | 11,73                 | 20,86                 | 2,21                  | 17,26                | 27,69                | 2,93                 |
| HMW | C        | 3  | 833               | 778               | 449               | 0,00                | 0,05                | 0,03                | -0,06                | 0,05                 | 0,03                 | 21,03                 | 22,87                 | 13,20                 | 33,23                | 27,67                | 15,98                |

## ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных свидетельствует, что у исследуемой группы племенных быков производителей голштинской породы в количестве 100 голов были выявлены гетерозиготные носители мутации гаплотипов фертильности: HH5, HCD и HMW процент распространенности носителей трех мутации составил 3%, 12% и 3% от протестированных животных, соответственно. Однако, как показывает практика, быки — носители рецессивных мутаций зачастую служат улучшателями, а широкому распространению генетических дефектов способствует то, что они, как правило, сцеплены с генами хозяйственно полезных признаков. Более того, в изученной нами популяции средняя расчетная племенная ценность по признакам удои, жир и белок у дочерей быков-носителей HCD оказалась выше, чем у интактных животных. Использование быков—носителей мутации HCD не снижает продуктивность в стаде. По дефектам HH5 и HMW дисперсионный анализ не выявил достоверных различий влияния носительства мутаций у быков на продуктивность дочерей.

Тем не менее мониторинг популяций на носительство указанных генетических дефектов необходим, поскольку использование гетерозиготных быков может приводить к рождению больного и нежизнеспособного потомства и, как следствие, — к экономическим потерям в хозяйствах. Наличие в активной части популяции быков-носителей полуметальных мутаций не является обязательным условием скорейшей их элиминации, т.к. при надлежащем контроле и подборе родительских пар возможно полноценное использование семени данных производителей в стадах, ориентированных на производство цельномолочной продукции.

# Благодарю за внимание!

*Ларкина Татьяна Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаб. частной генетики и геномики птицы НЦ ВНИИГРЖ*

*[e-mail: tanya.larkina2015@yandex.ru](mailto:tanya.larkina2015@yandex.ru)*

## **СПАСИБО ЗА ПОМОЩЬ КОЛЛЕКТИВУ ВНИИГРЖ**

*Сермягину Александру Александровичу, к.б.н., директор ВНИИГРЖ*

*Позовниковой Марине Владимировне, к.б.н., старший научный сотрудник лаб. молекулярной генетики ВНИИГРЖ*

*Дементьевой Наталии Викторовне, к.б.н., ведущий научный сотрудник, зав. лаб. молекулярной генетики ВНИИГРЖ*

*Рябовой Анне Евгеньевне, м.н.с., аспирант лаб. молекулярной генетики ВНИИГРЖ*

*Кузнецову Павлу – бакалавр, студент ЛГУ*

**196601, Санкт-Петербург, Пушкин, Московское ш., 55 А**