

А. А. Крутикова, Н. В. Дементьева, О.В. Митрофанова, Е. В. Никиткина

Полиморфные варианты локуса гена гормона роста и неравновесие по сцеплению в популяциях дикого и домашнего северного оленя

Аннотация. Интенсивное освоение Арктической зоны России и стран Фенноскандии, а также существенное изменение природных и климатических условий обитания северного оленя, вынужденное изменение миграционных путей, ухудшение пастбищ привело к сокращению численности популяций дикого и домашнего северного оленя, что создает необходимость принятия мер для их сохранения и изучения. Кроме того, учитывая экономическую и стратегическую важность продукции оленеводства, а также снижение селекционной работы в стадах и понижение репродуктивных качеств домашних оленей, необходимо активно внедрять современные научные методы и технологии для совершенствования имеющихся в России пород домашнего оленя, а также домашних оленей Фенноскандии с целью увеличения их продуктивных качеств, в первую очередь мясной продуктивности. Решить эту проблему и повысить производительность оленеводства позволит активное использование ДНК-технологий. Поиск и изучение полиморфизма в генах, отвечающих за рост и развитие организма, в частности мышечной ткани, и его достоверной ассоциации с увеличением показателей живой массы позволит не только создать панель молекулярно-генетических маркеров для повышения уровня селекции в оленеводстве, но и проводить анализ генетической структуры популяций дикого и домашнего северного оленя. Наиболее перспективными для оленеводства могут выступать гены, физиологическая роль которых в процессе формирования мышечной массы у животных уже изучена. Одним из важнейших генов, определяющих процессы формирования, роста и развития мышечной и костной ткани в организме, является ген гормона роста или соматотропина. Соматотропин — гормон, участвующий в анаболических процессах, протекающих в организме. Он усиливает биосинтез белка в клетке и снижает количество жировых отложений в подкожной клетчатке, тем самым увеличивая соотношение между жировой и мышечной массой в пользу последней. Исследования вариантов полиморфизма в гене гормона роста выявили достоверную их ассоциацию с увеличением показателей живой массы у сельскохозяйственных животных. Проанализированы три одиночных нуклеотидных полиморфизма C920T, C805T и A755G в участке гена гормона роста размером 422 п.о., выявленные методом секвенирования. Проведен расчет неравновесия по сцеплению между тремя изученными SNP. Такой анализ позволяет выявить, является ли мутация казуальной.

Ключевые слова: северный олень, генетический полиморфизм, ген гормона роста, SNP, неравновесие по сцеплению.

Авторы:

Крутикова Анна Алексеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики; e-mail: anntim2575@mail.ru;

Дементьева Наталья Викторовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики; e-mail: dementevan@mail.ru;

Митрофанова Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики; e-mail: mo1969@mail.ru;

Никиткина Елена Владимировна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела воспроизводства; e-mail: nikitkinae@mail.ru.

Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста»; 196601, Россия, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 55а.

Введение. Успешное развитие технологий секвенирования и полногеномного скрининга позволяют быстро и эффективно выявлять полиморфизмы в генах-кандидатах, ассоциированных с формированием хозяйственно полезных признаков у животных и внедрять высокотехнологичные

методы в процесс совершенствования их продуктивных качеств.

Однако, такой подход в оленеводстве находится на начальных стадиях развития, поскольку геном оленя еще полностью не секвенирован, но активно изучается. До настоящего времени широкие исследования проводились с помощью анализа высокополиморфного участка мтДНК (D-петли). Этим методом оценено генетическое разнообразие популяции дикого северного оленя полуострова Таймыр, что позволило выявить генетическое единство между различными группировками таймырских оленей. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о генетической общности таймырских оленей разных группировок [1]. На основании анализа тех же локусов мтДНК были изучены популяции дикого северного оленя, населяющих европейскую часть России, включая Мурманскую и Архангельскую области, Республику Коми и Карелию, что позволило установить их генетическую общность с северными оленями, населяющими тундровую зону Восточной Евразии, и различие с оленями Скандинавских стран [2]. Генетический анализ популяций дикого и домашнего северного оленя проводили на основе исследований гипервариабельных микросателлитных локусов геномной ДНК [3]. Такие исследования позволяют оценить генетическое разнообразие популяций, степень их родства и общность происхождения.

Ассоциировать полиморфизм микросателлитных локусов с экономически значимыми качествами сельскохозяйственных животных, в том числе и северных оленей, весьма сложно по причине их повышенной вариабельности. Для внедрения ДНК-технологий в практику оленеводства и создания панели молекулярно-генетических маркеров продуктивных качеств животных более актуальным представляется метод выявления полиморфизмов в кандидатных генах, участвующих в формировании признаков, определяющих тот или иной вид продуктивности [4]. Изыскание причинных полиморфизмов и оценка их генетической значимости для селекции являются наиболее значимыми задачами геномного скрининга. Перспективность этих подходов будет определяться, главным образом, уровнем неравновесия по сцеплению между маркерами и выявленными причинными полиморфизмами [5].

Неравновесие по сцеплению характеризуется как неслучайная ассоциация аллелей двух или более локусов [6] и служит важным инструментом для генетики, эволюционной биологии, для оценки уровня инбридинга [7] и общей генетической характеристики популяций животных [8].

Детальная оценка неравновесия по сцеплению в популяциях животных и между ними служит важным аспектом изучения генетики домашних животных, поскольку является основой для составления генетических карт и используется в проектировании панелей маркеров.

В качестве гена-кандидата для наших исследований был выбран ген гормона роста или соматотропина, как один из многочисленных факторов, влияющих на рост и развитие мышечной и костной ткани в процессе формирования организма. Гормон роста является анаболическим гормоном, он ускоряет процесс синтеза белка, оказывает влияние на соотношение мышечной и жировой массы, снижая количество последней, а также участвует в регуляции углеводного обмена [9, 10]. Были установлены достоверно значимые ассоциации между полиморфизмами в гене соматотропина и увеличением показателей живой массы у различных видов сельскохозяйственных животных [11]. Полиморфные варианты в гене гормона роста используются в качестве молекулярно-генетических маркеров в селекции некоторых видов животных [12]. Ген гормона роста обладает большим функциональным и позиционным потенциалом для оленеводства [13].

Материалы и методы. Были исследованы популяции дикого и домашнего северного оленя Фенноскандии и России. Дикие популяции представлены оленями острова Шпицберген (Норвегия) и полуострова Таймыр. Домашние — олени из оленеводческого хозяйства (Финляндия), с острова Колгуев, из Нарьян-Мара (Ненецкий АО), а также поселка Носок и Эвенкии (Красноярский край). В качестве материала для выделения ДНК использовали образцы крови, тканей (ушные выщипы) и шерсти северных оленей. Всего выборка составила 164 образца. Выделение ДНК проводили фенольным методом по стандартной методике с использованием протеиназы К, а также специализированными наборами для выделения нуклеиновых кислот (QIAGEN). Для анализа изучаемого участка гормона роста проводили амплификацию со специально разработанными праймерами. ПЦР выполнялась в объеме 10 мкл реакционной смеси, содержащей 2 мкл 5x Taq буфера (15 mM Mg²⁺), 0,2 мкл Taq-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск), 1,2 мкл смеси dNTP (2,5 mM), 0,2 мкл каждого из пары праймеров, 5,8 мкл бидистиллированной воды и 0,4 мкл геномной ДНК в качестве матрицы. Реакцию проводили при следующих температурно-временных параметрах: 95 °C в течение 5 мин., 35 циклов при 95 °C в течение 30 сек., отжиг праймеров при 62 °C

в течение 30 сек., 72 °С в течение 30 сек., и конечным удлинением при 72 °С в течение 10 мин. В результате амплификации получали фрагмент размером 422 пар оснований, охватывающий участок гена гормона роста, содержащий 2 и 3 экзоны. Секвенирование проводили на Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer с использованием коммерческого набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Sequencing Standard Kit (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом.

Для изучения района гена гормона роста у оленей была проведена оценка уровня сцепления между SNP A755G, C805T, C920T. Поскольку все три SNP находятся на достаточно небольшом фрагменте одного гена, возможно, они могут наследоваться сцеплено.

Расчет неравновесия по сцеплению (LD) проводился по формуле:

$$r^2 = \frac{(f_{11}f_{22} - f_{12}f_{21})^2}{fA_1fA_2fB_1fB_2},$$

где A и B два локуса включающих по две аллели A₁, A₂, B₁, B₂; f₁₁, f₁₂, f₂₁, и f₂₂ частота гаплотипов A₁B₁, A₁B₂, A₂B₁, и A₂B₂, соответственно; fA₁, fA₂, fB₁, и fB₂ частоты A₁, A₂, B₁, и B₂, соответственно.

Результаты и обсуждения. В результате секвенирования участка гена гормона роста размером 422 п.о. было выявлено три однонуклеотидных замены A755G, C805T, C920T (позиции замен определены сопоставлением с аналогичным участком гена гормона роста благородного оленя (*Cervus elaphus*), геном которого полностью секвенирован). Два SNP расположены в интроне, один — в экзоне. В таблицах 1–3 представлены частоты встречаемости минорных аллелей и уровень LD (r²) у различных пород (по результатам секвенирования).

Из таблицы 1 видно, что дикие северные олени Фенноскандии и домашние олени из популяций Нарьян-Мара, Эвенкии и поселка Носок не имели в своем генотипе мутантного аллеля Т по двум однонуклеотидным заменам C805T и C920T.

Все они оказались гомозиготны по доминантному аллелю. Полное сцепление между изучаемыми маркерами обнаружено у диких оленей (Таймыр) и домашних (Колгуев) между SNP C920T и C805T. При анализе выделяются следующие гаплотипы — CCA, TTA и CCG. Они встречаются у диких оленей Таймыра и у домашних с острова Колгуев.

В популяции домашних оленей Фенноскандии между A755G и C805T наблюдается высокий уровень LD — 0,67 при высокой частоте минорных аллелей обоих SNP (таблица 2). Дикие олени Фенноскандии не имеют полиморфных вариантов в этом районе. У скандинавских оленей выделяются следующие гаплотипы: CCA — у диких оленей, TTA, CTG, TCG и CCG у домашних. В домашних породах России встречаются только гаплотипы CCA и CCG. Гаплотип TTA в популяции домашних оленей России обнаружен не был. В популяции оленей с острова Колгуев этот гаплотип встречается очень редко. Наличие гаплотипа CCG говорит об изолированности популяции о-ва Колгуев, а гаплотип TTA о возможной близости популяции острова Колгуев с дикими оленями Таймыра или домашними оленями Фенноскандии. Уровень неравновесия по сцеплению между SNP C920T и A755G представлен в таблице 3. У домашних оленей Фенноскандии он оказался весьма высоким — 0,41 при относительно низкой частоте минорных аллелей.

У популяции диких северных оленей Фенноскандии, в частности, изолированной популяции острова Шпицберген, ни один из изучаемых вариантов однонуклеотидного полиморфизма не был

Таблица 1. Неравновесие по сцеплению LD между SNP C920T и C805T в гене гормона роста у северных оленей различных популяций

Популяция	Частота минорного аллеля SNP C920T	Частота минорного аллеля SNP C805T	LD
Фенноскандия (W), n=10	0 (Т)	0 (Т)	—
Фенноскандия (D), n=86	0,24 (Т)	0,37 (Т)	0,32
Таймыр (W), n=12	0,42 (Т)	0,42 (Т)	1
Ненецкая-Колгуев (D), n=19	0,03(Т)	0,03(Т)	1
Эвенкийская-Эвенкия (D), n=9	0 (Т)	0 (Т)	—
Ненецкая-Нарьян-Мар (D), n=16	0 (Т)	0 (Т)	—
Ненецкая-Носок (D), n=12	0 (Т)	0 (Т)	—

W — wild, дикие северные олени;

D — domestic, домашние северные олени (здесь и далее).

обнаружен. Можно предположить, что спонтанные мутации в генах, не ведущие к получению преимуществ для выживания особи в экстремальных климатических условиях и не подвергающиеся воздействию искусственного отбора, не закрепляются в генофонде популяции. В случае, когда человек проводит отбор особей для улучшения популяции по тем или иным продуктивным признакам, то полиморфные варианты генов, влияющие на изменение продуктивных качеств, могут быть достаточно распространенными в популяции. По аналогии можно было бы предположить, что у диких оленей Таймыра не будет выявлено ни одного из SNP в изучаемом участке гена гормона роста, однако были обнаружены все три варианта однонуклеотидного полиморфизма. Вероятно, это обусловлено тем, что популяция дикого северного оленя полуострова Таймыр не является изолированной, и зарегистрированы случаи, когда дикие олени уводят целые стада домашних оленей. Таким образом происходит дрейф генов между популяциями дикого и домашнего оленя.

Интересно, что у домашних оленей эвенкийской (Эвенкия) и ненецкой пород (Нарьян-Мар и Но-

сок) выявлена только одна из трех вариантов однонуклеотидных замен — A755G, что может говорить о генетической близости этих популяций.

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать выводы о существенном генетическом отличии диких северных оленей Фенноскандии. Полиморфизма в анализируемом фрагменте гена соматотропина у них не обнаружено, что может свидетельствовать об изолированности и малочисленности этой популяции. Наибольшим уровнем генетического разнообразия по изученному участку гена гормона роста отличались дикие олени Таймыра и домашние олени Фенноскандии и острова Колгуев, они имели все три выявленных SNP. При этом наблюдалось неравновесие по сцеплению, в некоторых вариантах полное. Возможно, это связано с пониженной частотой рекомбинаций в данном участке и характерно для изолированных популяций (острова Шпицберген и Колгуев). На распространение же мутантных аллелей в популяциях и их неравновесие по сцеплению, вероятно, оказывает влияние селекционный процесс, который на том или ином уровне проводит человек для совершенствования популяций домашнего северного оленя.

Таблица 2. Неравновесие по сцеплению LD между SNP C805T и A755G в гене гормона роста у северных оленей различных популяций

Популяция	Частота минорного аллеля SNP C805T	Частота минорного аллеля SNP A755G	LD
Фенноскандия (W), n=10	0 (T)	0 (G)	—
Фенноскандия (D), n=86	0,37 (T)	0,28 (A)	0,67
Таймыр (W), n=12	0,42 (T)	0,33 (G)	0,26
Ненецкая-Колгуев (D), n=19	0,03 (T)	0,25 (A)	0,37
Эвенкийская-Эвенкия (D), n=9	0 (T)	0,50 (G)	—
Ненецкая-Нарьян-Мар (D), n=16	0 (T)	0,50 (G)	—
Ненецкая-Носок (D), n=12	0 (T)	0,38 (G)	—

Таблица 3. Неравновесие по сцеплению LD между SNP C920T и A755G в гене гормона роста у северных оленей различных популяций

Популяция	Частота минорного аллеля SNP C920T	Частота минорного аллеля SNP A755G	LD
Фенноскандия (W), n=10	0 (T)	0 (G)	—
Фенноскандия (D), n=86	0,24 (T)	0,28 (A)	0,41
Таймыр (W), n=12	0,42 (T)	0,33 (G)	0,26
Ненецкая-Колгуев (D), n=19	0,03(T)	0,25 (A)	0,37
Эвенкийская-Эвенкия (D), n=9	0 (T)	0,50 (G)	—
Ненецкая-Нарьян-Мар (D), n=16	0 (T)	0,50 (G)	—
Ненецкая-Носок (D), n=12	0 (T)	0,38 (G)	—

*Исследования выполнены при финансовой поддержке ФАНО
(тема госзадания АААА-А18-118021590138-1)*

Литература

1. Холодова М. В. Генетическое разнообразие диких северных оленей (*rangifer tarandus*) Таймыра: анализ полиморфизма контрольного региона митохондриальной ДНК / М. В. Холодова, Л. А. Колпащиков, М. В. Кузнецова, А. И. Баранова // Известия российской академии наук. Серия биологическая. — 2011. — №1. — С. 52–60.
2. Баранова А. И. Полиморфизм контрольного региона мтДНК диких северных оленей европейской части России *rangifer tarandus* (mammalia: artiodactyla) / А. И. Баранова, М. В. Холодова, А. В. Давыдов, Ю. И. Рожков // Генетика. — 2012. — Том 48. — № 9. — С. 1098.
3. Харзинова В. Р. Изучение аллелофонда и степени генетической интрогрессии домашней и дикой популяций северного оленя (*rangifer tarandus* L., 1758) с использованием микросателлитов / В. Р. Харзинова, А. В. Доцев, А. С. Крамаренко, К. А. Лайшев, Т. М. Романенко, А. Д. Соловьева, Т. Е. Денискова, О. В. Костюнина, Г. Брем, Н. А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. — 2016. — том 51. — №6. — С. 811–823.
4. Крутикова А. А. Перспективные гены для улучшения показателей мясной продуктивности в оленеводстве (обзор) / А. А. Крутикова, Н. В. Дементьева, О. В. Митрофанова // Генетика и разведение животных. — 2017. — №1. — С.31–35.
5. Zhao K. An Arabidopsis Example of Association Mapping in Structured Samples / K. Zhao, M.J. Aranzana, S. Kim, C. Lister, C. Shindo, C.Tang // PLoS Genetics. — 2007. — Volume 3. — Issue 1. — P.0071-0082.
6. Qanbari S. The pattern of linkage disequilibrium in German Holstein cattle / S. Qanbari, E. C. G. Pimentel, J. Tetens, G. Thaller, P. Lichtner, A. R. Sharifi, H. Simian // Animal Genetics/ — 2010. — Volume 41. — Issue 4. — P. 346–356.
7. Garcha-Gómez E. Linkage disequilibrium and inbreeding estimation in Spanish Churra sheep / E. Garcha-Gómez, G. Sahana, B. Gutiérrez-Gil, J.-J. Arranz // BMC Genetics. — 2012. — P.1–12. — doi:10.1186/1471-2156-13-43.
8. Porto-Neto L. R. The extent of linkage disequilibrium in beef cattle breeds using high-density SNP genotypes / L. R. Porto-Neto, J. W. Kijas, A. Reverter // Genetics Selection Evolution. — 2014. — P. 1–5. — doi:10.1186/1297-9686-46-22.
9. Akers R. M. Major advances associated with hormone and growth factor regulation of mammary growth and lactation in dairy cows / R. M. Akers // Journal of Dairy Science. — 2006. — № 89. — P. 1222–1234.
10. Ayuk J. Growth hormone and its disorders / J. Ayuk, M. C. Sheppard // Postgraduate Medical Journal. — 2006. — № 82. — P. 24–30.
11. Thidar M. Combined administration of ghrelin and GHRH synergistically stimulates GH release in Holstein pre-weaning calves / M. Thidar, H. Yoshida, H. T. Ito, M. H. Inoue He, H. Kuwayama // Domestic Animal Endocrine. — 2008. — № 34. — P. 118–123.
12. Thomas M.G. Associations of DNA polymorphisms in growth hormone and its transcriptional regulators with growth and carcass traits in two populations of Brangus bulls / M. G. Thomas, R. M. Enns, K. L. Shirley, M. D. Garcia, A. J. Garrett, G. A. Silver // Genetics Molecular Biology. — 2007. — № 6. — P. 222–237.
13. Крутикова А. А. Полиморфизм гена гормона роста северных оленей / А. А. Крутикова, Н. В. Дементьева, О. В. Митрофанова, М. В. Позовникова, В. В. Гончаров // Генетика и разведение животных — 2016. — № 2. — С.8–12.

Krutikova A., Dementieva N., Mitrofanova O., Nikitkina E.

Polymorphic variants of the locus of the growth hormone gene and linkage disequilibrium in the populations of wild and domestic reindeer

Abstract. *Intensive development of the Arctic zone of Russia and the countries of Fennoscandia, as well as a significant change in the natural and climatic conditions of the reindeer habitat, the forced change in migration routes led to a reduction in the populations of wild and domestic reindeer, which makes it necessary to take measures to preserve and study them. Deer products are of great economic and strategic importance. However, the level of breeding and reproductive qualities is decreasing in the herds of domestic reindeer. Therefore, it is necessary to actively introduce modern scientific methods and technologies to improve domestic reindeer in Russia and the semi-domestic reindeer of Fennoscandia. This will improve their productive qualities, including meat production. Active use of DNA technology will solve this problem and increase the productivity of reindeer. We need to search for and study polymorphisms in genes that determine the growth and development of the body, in particular muscle tissue. These variants of genetic polymorphism can have a reliable relationship with the increase in body weight. Subsequently, it is possible to create a group of molecular genetic markers to increase the level of breeding in reindeer husbandry and to conduct analysis of populations of the genetic structure of*

wild and domestic reindeer. The most promising for reindeer breeding can be genes that have a studied physiological role in the process of formation of muscle mass in animals. A growth hormone or somatotropin gene is one of the most important genes that determine the processes of formation, growth and development of muscle and bone tissue in the organism. Somatotropin is a hormone that participates in anabolic processes in the body. It enhances protein biosynthesis in the cell and reduces the amount of fat deposits in the subcutaneous tissue, thereby increasing the ratio between fat and muscle mass in favor of the latter. Studies of variants of polymorphism in the growth hormone gene have revealed their reliable association with an increase in the body weight in farm animals. Three single nucleotide polymorphisms C920T, C805T and A755G analyzed in the region of the growth hormone gene (size 422 bp), identified by sequencing. The linkage disequilibrium (LD) calculated between the three SNPs found. Such an analysis may show that the mutation is causal.

Key words: reindeer, genetic polymorphism, growth hormone gene, SNP, linkage disequilibrium.

Authors:

Krutikova A. A. — PhD (Biol. Sci), senior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics; e-mail: antim2575@mail.ru;

Dementieva N. V. — PhD (Biol. Sci), leading researcher of the Laboratory of Molecular Genetics; e-mail: dementevan@mail.ru;

Mitrofanova O. V. — PhD (Biol. Sci), senior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics; e-mail: mo1969@mail.ru;

Nikitkina E. V. — PhD (Biol. Sci), leading researcher of the department of reproduction; e-mail: nikitkinae@mail.ru;

Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding — Branch of the L.K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry. St. Petersburg, Russia, 196601 Moscow highway, 55a, (812) 465-80-12.

References

- Holodova M.V. Genetic diversity of wild reindeer (*Rangifer tarandus*) of Taimyr: Analysis of polymorphism of the control region of mitochondrial DNA / M. V. Holodova, L. A. Kolpashchikov, M. V. Kuznetsova, A. I. Baranova // *Biology Bulletin*. — 2011. — № 1. — P. 52–60.
- Baranova A. I. Polymorphism of the mtDNA control region in wild reindeer *Rangifer tarandus* (Mammalia: Artiodactyla) from the European part of Russia / A. I. Baranova, M. V. Holodova, A. V. Davydov, Y. I. Rozhkov // *Russian Journal of Genetics*. — 2012. — Volume 48. — № 9. — P. 1098.
- Harzinova V. R. Study of the allele pool and the degree of genetic introgression of semi-domesticated and wild populations of reindeer (*rangifer tarandus* L., 1758) using microsatellites / V. R. Harzinova, A. V. Dosev, A. S. Kramarenko, K. A. Lajshev, T. M. Romanenko, A. D. Soloveva, T. E. Deniskova, O. V. Kostyunina, G. Brem, N. A. Zinoveva // *Agricultural Biology*. — 2016. — Volume 51. — № 6. — P. 811–823.
- Krutikova A. A. Prospective genes for improving meat productivity indicators in reindeer (review) / A. A. Krutikova, N. V. Dementeva, O. V. Mitrofanova // *Genetics and breeding animals*. — 2017. — № 1. — P. 31–35.
- Zhao K. An Arabidopsis Example of Association Mapping in Structured Samples / K. Zhao, M. J. Aranzana, S. Kim, C. Lister, C. Shindo, C. Tang // *PLoS Genetics*. — 2007. — Volume 3. — Issue 1. — P. 0071–0082.
- Qanbari S. The pattern of linkage disequilibrium in German Holstein cattle / S. Qanbari, E. C. G. Pimentel, J. Tetens, G. Thaller, P. Lichtner, A. R. Sharifi, H. Simian // *Animal Genetics*. — 2010. — Volume 41. — Issue 4. — P. 346–356.
- García-Gómez E. Linkage disequilibrium and inbreeding estimation in Spanish Churra sheep / E. García-Gómez, G. Sahana, B. Gutiérrez-Gil, J.-J. Arranz // *BMC Genetics*. — 2012. — P. 1–12. — doi:10.1186/1471-2156-13-43.
- Porto-Neto L. R. The extent of linkage disequilibrium in beef cattle breeds using high-density SNP genotypes / L. R. Porto-Neto, J. W. Kijas, A. Reverter // *Genetics Selection Evolution*. — 2014. — P. 1–5. — doi:10.1186/1297-9686-46-22.
- Akers R. M. Major advances associated with hormone and growth factor regulation of mammary growth and lactation in dairy cows / R. M. Akers // *Journal of Dairy Science*. — 2006. — № 89. — P. 1222–1234.
- Ayuk J. Growth hormone and its disorders / J. Ayuk, M. C. Sheppard // *Postgraduate Medical Journal*. — 2006. — № 82. — P. 24–30.
- Thidar M. Combined administration of ghrelin and GHRH synergistically stimulates GH release in Holstein pre-weaning calves / M. Thidar, H. Yoshida, H. T. Ito, M. H. Inoue He, H. Kuwayama // *Domestic Animal Endocrine*. — 2008. — № 34. — P. 118–123.
- Thomas M.G. Associations of DNA polymorphisms in growth hormone and its transcriptional regulators with growth and carcass traits in two populations of Brangus bulls / M. G. Thomas, R. M. Enns, K. L. Shirley, M. D. Garcia, A. J. Garrett, G. A. Silver // *Genetics Molecular Biology*. — 2007. — № 6. — P. 222–237.
- Krutikova A. A. Polymorphism of reindeer growth hormone gene / A. A. Krutikova, N. V. Dementeva, O. V. Mitrofanova, M. V. Pozovnikova, V. V. Goncharov // *Genetics and breeding animals*. 2016. — № 2. — P. 8–12.