

А. О. Беликова

Генетические основы устойчивости молочного скота к маститу

Аннотация.

Мастит является одним из самых распространенных заболеваний молочного скота, наносящим колоссальные убытки фермам по всему миру. Разработанные на данный момент средства лечения и профилактики не гарантируют надежную защиту животных от заболевания, учитывая полиэтиологическую природу мастита. Важным методом борьбы с этой проблемой может стать селекция, направленная на повышение невосприимчивости скота к воспалению молочной железы.

Целью статьи являлся поиск и систематизирование информации о генах, ассоциированных с устойчивостью молочного скота к развитию клинического мастита и SCS в молоке, преимущественно среди голштинской породы. Также, в публикации представлены данные о геномной оценке быка Лидер 395, полученного на базе Санкт-Петербургского Университета Ветеринарной Медицины, по показателям, связанным с устойчивостью потомства к маститу.

Обозначена взаимосвязь между маркерами высокой молочной продуктивности и низкой устойчивостью к маститу, белковым составом молока и частотой возникновения воспалительных процессов вымени. Проиллюстрированы общие механизмы формирования иммунитета, неспецифической резистентности и устойчивости к маститу. Указана корреляция между аллельными вариантами генов, регулирующих клеточный цикл или модулирующих аутоиммунные процессы, и уровнем SCS в молоке. При проведении геномной оценки бычка Лидер 395 был выявлен его потенциал как улучшателя таких показателей, как SCS, маститоустойчивость, форма вымени, жирность молока у дочерей.

Ключевые слова: геномная селекция; мастит; устойчивость; QTL; SCS; GWAS; Лидер 395.

Автор:

Беликова А. О. — аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины; 196084, Россия, Санкт-Петербург Черниговская ул., 5.

Экономический ущерб при маститах у лактирующих коров складывается из снижения молочной продуктивности, преждевременной выбраковки, затрат на лечение животных. Молоко от больных коров непригодно для употребления, обладает неудовлетворительными органолептическими свойствами и бактериологическими показателями. Согласно Wenjuan He, связанные с маститом экономические потери на крупных китайских фермах могут достигать 76,000 USD в месяц [1]. Один случай клинического проявления болезни у высокопродуктивного животного способен принести предприятию убыток размером до €428 [2].

Важной задачей современного животноводства является повышение устойчивости молочного скота к маститу путем отбора животных с наилучшей способностью противостоять возникновению болезни. На данный момент, наиболее прогрессивной методикой отбора является геномная селекция, позволяющая с высокой точностью оценить

потенциал животного относительно хозяйственно полезных черт на основании равномерно распределенных по геному маркеров [3]. Особую актуальность для нашей страны геномная селекция приобретает в свете того, что для интенсификации российского животноводства, во многом зависящего от импорта биологического материала, всё более значимым становится улучшение качества собственной племенной работы [4].

На данный момент молекулярными биологами и биоинформатиками всего мира продолжается работа по поиску QTL, статистически связанных с фенотипическими проявлениями восприимчивости животного к маститу: количеством соматических клеток в молоке (SCS) и клиническими случаями мастита (СМ) в анамнезе [5]. Самый большой объем информации собран о геноме голштинской породы скота. Отчасти это объясняется тем, что для разработки ДНК-чипов учеными из США были проанализированы геномы практиче-

ски всех быков-производителей, поступающих в местные центры по искусственному осеменению, отчасти — колоссальной ролью данной породы в молочном животноводстве по всему миру [3]. Благодаря полученным данным становится возможным проанализировать уже обнаруженные QTL и находящиеся на них гены-кандидаты устойчивости молочного скота к маститу.

ВТА 6 (*Bos Taurus* autosome 6) давно привлекает внимание исследователей тем, что содержит множество локусов, связанных с устойчивостью скота к развитию мастита. В список выделенных с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) генов-кандидатов на данной хромосоме в первую очередь входят: *DCK* (deoxycytidine kinase) [6], *IGJ* (immunoglobulin J chain) и *DBP* (vitamin D-binding protein) [7]. *DCK* участвует в метаболизме нуклеозидов и влияет на восприимчивость к лекарственной терапии [8]. *IGJ* регулирует полимерную структуру IgM, секретируемых В-лимфоцитами, а также помогает связыванию иммуноглобулинов с секреторными компонентами [9]. Белок *DBP* имеет несколько функций. В частности, он связывается с иммуноглобулином на поверхности В-лимфоцитов, а также с IgG на мембранах Т-лимфоцитов [10]. В других исследованиях, посвященных поиску QTL, связанных с высокой молочной продуктивностью, было отмечено, что некоторые SNP (однонуклеотидные полиморфизмы), обнаруженные на шестой хромосоме гаплотипов коров с высокими удоями, также ассоциируются с повышенной предрасположенностью к маститу. Среди таких SNP были аллельные вариации гена *NPFF*, кодирующего рецептор-2 нейропептида FF (регулирующий, в частности, клеточный ответ на гормональный стимул). Взаимосвязь была обнаружена с помощью полногеномного ассоциативного исследования [11]. Таким образом, существует обратная взаимосвязь между повышенной молочной продуктивностью и устойчивостью животного к маститу, представляющая затруднение для развития молочного животноводства. Также, в ходе GWAS у голштинского скота на ВТА6 был обнаружен связанный с устойчивостью QTL, содержащий кластер казеиновых генов, кодирующих примерно 80% всех белков, входящий в состав коровьего молока [12]. И если связь мастита с активностью генов иммунитета кажется закономерной, отношение подверженности воспалению и качественного состава белков молока требует дальнейшего изучения. Другой QTL на ВТА6 у этой породы включает ген-кандидат *DAPP1*, также известный как *Bam32* [13]. Ген экспрессируется в В-лимфоцитах и вовлечен в формирование В-клеточного рецептора (BCR) [14]. При последую-

щем ассоциативном исследовании голштино-фризских быков и их дочерей (оценка дочерей была проведена Irish Cattle Breeding Federation) на BRA6 был выявлен QTL, связанный с SCS, не содержащий каких-либо известных генов. Тем не менее, Ensembl Genome Browser предсказал наличие на этом локусе малой некодирующей РНК (Y RNA гена). Эта РНК почти полностью идентична человеческой *RNY4*, связанной с развитием аутоиммунных заболеваний [15].

На ВТА10 у голштинов обнаружен QTL, перекрывающий ген-кандидат *RASGRP1*, продукт транскрипции которого вовлечен в регуляцию развития лимфоцитов, их активацию и сигналинг. В данном случае при полногеномном поиске ассоциаций применялась смешанная линейная модель [16].

На ВТА13 был обнаружен QTL, который, по мнению исследователей, может быть связан с геном-кандидатом *EDN3*, кодирующим эндотелин 3 [17]. Данный пептид обладает сосудосуживающим эффектом, а также активируют нейтрофилы [18]. Другой ген-кандидат в данном регионе — *Phactr3* (phosphatase and actin regulator 3), который стимулирует клеточную миграцию через прямое взаимодействие с актиновым цитоскелетом [17]. На этой же хромосоме располагается QTL, связанный с SCS. Этот QTL перекрывает регион, содержащий кластер генов, кодирующих β-дефензины [15]. Дефензины — защитные пептиды, являющиеся наиболее древней системой противомикробной защиты [14].

У немецкой популяции голштинов на ВТА14 регион поблизости от *CYP11B1* (цитохром P450, семейство 11, субсемейство В, полипептид 1) гена несет QTL, связанный с SCS. В данном локусе расположено несколько генов, в том числе ген *DGAT1*, который имеет большое влияние на жирность молока. В данном наблюдении может проследиваться уже описанная ранее взаимосвязь между высокой молочной продуктивностью и уязвимостью перед маститом [18].

В другом исследовании указывалась связь гена *BRCA1* (bovine breast cancer 1) (ВТА19) с SCS [19]. Продукт экспрессии данного гена принимает участие в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, транскрипции, образовании опухолей и поддержании стабильности генома. Другой QTL находится в области *mTORC1* гена, кодирующего регуляторный белок мишени рапамицина млекопитающих. Ген *mTORC1* вовлечен в регуляцию Т-клеточной активности, а его делеция у лабораторных мышей приводит к тяжелому течению воспалительных заболеваний [13]. Все описанные локусы были обнаружены с помощью GWAS.

На ВТА20 найден связанный с предрасположенностью к маститу QTL, содержащий ген *CS9*, кодирующий компонент комплемента, ответственный за формирование мембранно-атакующего комплекса [20]. Также, ВТА20 содержала QTL, связанный с *SCS*, к которому принадлежал SNP на гене *IL31Ra*, кодирующий рецептор интерлейкина-31 A [15]. Судя по всему, IL-31 играет важную роль в патогенезе atopического дерматита, так как моноклональные антитела против этого медиатора применяются для лечения заболевания у собак [21]. Вклад данного интерлейкина в развитие atopического дерматита говорит о его важной роли в регуляции клеточного цикла.

На этой же хромосоме был обнаружен локус, расположенный в непосредственной близости от гена *LIFR*, кодирующего α субъединицу рецептора фактора ингибирования лейкемии [22]. Результаты получены с помощью GWAS при применении SNP-чипов высокой плотности. Фактор ингибирования лейкемии — многофункциональный цитокин, влияющий на дифференцировку и пролиферацию широкого спектра клеток организма, в том числе гемопоэтических клеток селезенки и костного мозга [23].

Исследование, проведенное на голштинском скоте китайской популяции, показало значительную взаимосвязь генов *STAT5A* и *JAK2* с *SCS* [24]. Для проведения исследования взяли образцы крови 268 животных, выделенную из субстрата ДНК амплифицировали, а затем исследовали с помощью SNaPshot метода. *JAK-STAT* — сигнальный путь, регулирующий такие процессы, как иммунитет, деление клеток, их гибель и образование опухолей. Кроме того, было показано, что данный путь также влияет на продуктивность животных. Например, в исследованиях на ГМ-мышях с выключенным *STAT5* выявили, что такие животные имели меньшую массу тела, а также не лактировали, что, по всей видимости, происходило из-за нарушения восприятия гормона роста и пролактина [25].

Та же группа учёных обнаружила четкую взаимосвязь между аллельными вариантами гена *TRAPPC9* и *SCS* молока. Результаты были получены в ходе полногеномного ассоциативного исследования. AA вариант SNP (*ARS-BFGL-NGS-100480*) гена был связан с заметно более высоким количеством соматических клеток в молоке, чем два других генотипа [20].

Подробное исследование генома, выявление новых значимых локусов устойчивости к маститу, а также QTL, вносящих вклад в проявление полезных признаков, связанных, например, с качеством молока и экстерьера, делает оценку гене-

тического потенциала животных более достоверной, позволяя прогнозировать результат подбора родительских пар. Таким образом, становится возможным гарантированное получение продуктивного потомства. Одним из примеров успеха отечественной селекционной работы является бык Лидер 395, полученный на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины. Для подбора оптимальных генетических сочетаний было выполнено предварительное исследование ценности животных в лучших племенных хозяйствах Ленинградской области, в результате которого отобрали несколько телок. Животных осеменили спермой высокоценных быков-производителей. Лидер 395 — бык, полученный от телки Омара, дочери быка — Duke 3125201993, оцененного в США по 7242 дочерям, и быка Richmond-fd el bombero-et, оцененного по 8625 дочерям в 2888 стадах. Согласно анализу, проведенной Holstein Association USA, полученный бычок имеет высокий потенциал относительно хозяйственно полезных черт, таких как жирность молока у дочерей (+24 кг), продолжительность продуктивной жизни в стаде (+2,4 месяца), легкость отёла (1,9 для телят женского и 2,2 телят мужского пола). Кроме того, для его дочерей будет характерен положительный индекс маститоустойчивости (1,2) и желательный балл по *SCS* (2,71). Положительное влияние бык будет оказывать на форму вымени потомства (1,66). Индекс общей ценности животного (TPI) достигает высокой отметки в 2408 баллов, что на 133 балла превышает таковой у его матери. Таким образом, данный производитель по своим характеристикам близок к топ-100 быков Holstein Association USA и пригоден для использования на племенных станциях в роли улучшателя, уже сейчас он пользуется спросом среди промышленных партнеров университета ветеринарной медицины.

Из приведенных выше данных можно заключить, что большая часть генов, такие как *TMPRSS11D*, *IGJ*, *RASGRP1*, *mTORC1* и т.д., связанных с частотой проявления клинического мастита, осуществляет защитную функцию, модулируя иммунитет или неспецифическую резистентность. Подобная взаимосвязь выглядит закономерной и при этом поднимает вопрос, какие еще гены иммунной системы вносят большой вклад в устойчивость скота к маститу? Некоторые из генов, коррелирующие с *SCS* в молоке, среди них *BRCA1* и *Y RNA*, *IL31Ra*, контролируют клеточный цикл или модулируют аутоиммунные процессы, что заставляет задуматься, является ли *SCS* в данном случае достоверным маркером резистентности или повышение данного показателя

связано с посторонними процессами. В некоторых случаях наблюдается пересечение маркеров высокой молочной продуктивности с аллелями низкой устойчивости к маститу, например, для *GC*, *NPFF* и *DGAT1*, причем эффект генетических вариантов является разнонаправленным. Учитывая возможность лечения и профилактики мастита, молочная продуктивность в данном случае является большим приоритетом, поэтому в качестве одного из путей преодоления данной проблемы можно предложить уравнивание невыгодных для устойчивости аллелей, связанных с высокой продуктивностью, «сильными» аллелями генов, отвечающих исключительно за иммунную функцию. Дальнейшего исследования требует вза-

имосвязь белкового состава молока с устойчивостью к воспалительным заболеваниям вымени.

Помощь в решении вопроса повышения устойчивости стад к маститу могло бы оказать изучение генофонда иных молочных пород крупного рогатого скота. Поиск новых генетических вариантов возможен у представителей черно-пестрой, симментальской, холмогорской, красной степной, красно-пестрой, айрширской, ярославской пород. Необходимо находить и рассматривать наиболее устойчивые внутрипородные линии.

В целом, работа по поиску генетических основ устойчивости молочного скота к маститу не завершена и до сих пор является перспективным направлением для селекции.

Литература

1. He W. Prevalence, etiology, and economic impact of clinical mastitis on large dairy farms in China / W. He, S. Ma, L. Lei, J. He, X. Li, J. Tao ...C. Wu // *Veterinary Microbiology*. — 2019; 108570. doi:10.1016/j.vetmic.2019.108570.
2. Raboisson D. The use of meta-analysis for the measurement of animal disease burden: losses due to clinical mastitis as an example / D. Raboisson, A. Ferchiou, B. Pinior, T. Gautier, P. Sans, G. Lhermie // *Frontiers in Veterinary Science*. — 2020. — № 7. doi:10.3389/fvets.2020.00149.
3. Misztal I. Emerging issues in genomic selection / I. Misztal, I. Aguilar, D. Lourenco, L. Ma, J. P. Steibel, M. Toro // *Journal of Animal Science*. — 2021. — № 99(6). doi:10.1093/jas/skab092.
4. Племяшов К. Геномная селекция — будущее животноводства / К. Племяшов // *Животноводство России*. — 2014. — № 5. — С. 2–4.
5. Martin P. Symposium review: Novel strategies to genetically improve mastitis resistance in dairy cattle / P. Martin, H. W. Barkema, L. F. Brito, S. G. Narayana, F. Miglior // *Journal of Dairy Science*. — 2018. — №101(3). — P. 2724–2736. doi:10.3168/jds.2017-13554.
6. Moretti R. Identification of SNPs Associated with Somatic Cell Score in Candidate Genes in Italian Holstein Friesian Bulls / R. Moretti, D. Soglia, S. Chessa, S. Sartore, R. Finocchiario, R. Rasero, P. Sacchi // *Animals*. — 2021. — № 11(2). — P. 366. doi: 10.3390/ani11020366.
7. Abdel-Shafy H. Short communication: Validation of somatic cell score—associated loci identified in a genome-wide association study in German Holstein cattle / H. Abdel-Shafy, R. H. Bortfeldt, M. Reissmann, G. A. Brockmann // *Journal of Dairy Science*. — 2014. — №97(4). — P. 2481–2486. doi: 10.3168/jds.2013-7149.
8. Wu X. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins / X. Wu, M. S. Lund, G. Sahana, B. Guldbrandtsen, D. Sun, Q. Zhang, G. Su // *Genetics Selection Evolution*. — 2015. — № 47(1). doi: 10.1186/s12711-015-0129-1.
9. Byron, M. J. Immunoglobulin J chain as a non-invasive indicator of pregnancy in the cheetah (*Acinonyx Jubatus*) / M. J. Byron, D. C. Koester, K. L. Edwards, P. E. Mozdziak, C. E. Farin, A. E. Crosier // *PLOS ONE*. — 2020. — № 15(2). — e0225354. doi:10.1371/journal.pone.0225354.
10. Abdel-Shafy H. Single nucleotide polymorphism and haplotype effects associated with somatic cell score in German Holstein cattle / H. Abdel-Shafy, R. H. Bortfeldt, J. Tetens, G. A. Brockmann // *Genetics Selection Evolution*. — 2014. — № 46(1). — P. 35. doi: 10.1186/1297-9686-46-35.
11. Jiang, J. Large-Scale Genome-Wide Association Study in U.S. Holstein Cattle / J. Jiang, L. Ma, D. Prakapenka, P. M. VanRaden, J. B. Cole, Y. A. Da // *Frontiers in Genetics*. — 2019. — № 10. — doi: 10.3389/fgene.2019.00412.
12. Cai Z. Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle / Z. Cai, M. Dusz, B. Guldbrandtsen, M. L. Sandm, G. Sahana // *Genet Sel Evol*. — 2020. — № 52. — P. 19. doi: 10.1186/s12711-020-00538-6.

13. Sahana G. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle / G. Sahana, B. Guldbrandtsen, B. Thomsen, L. E. Holm, F. Panitz, R. F. Brondum et al. // J. Dairy Sci. — 2014. — № 97. — P. 7258–7275. doi: 10.3168/jds.2014-8141.
14. Kim J. Human β -defensin 2 is involved in CCR2-mediated Nod2 signal transduction, leading to activation of the innate immune response in macrophages / J. Kim, Y. L. Yang, Y.-S. Jang // Immunobiology. — 2019. doi:10.1016/j.imbio.2019.05.004.
15. Meredith B. K. A genome-wide association study for somatic cell score using the Illumina high-density bovine beadchip identifies several novel QTL potentially related to mastitis susceptibility / B. K. Meredith, D. P. Berry, F. Kearney, E. K. Finlay, A. G. Fahey, D. G. Bradley, D. J. Lynn. — Frontiers in Genetics. — 2013. — № 46. — P. 1–10. doi: 10.3389/fgene.2013.00229.
16. Kurz J. P. A genome-wide association study for mastitis resistance in phenotypically well-characterized Holstein dairy cattle using a selective genotyping approach / J. P. Kurz, Z. Yang, R. B. Weiss, D. J. Wilson, K. A. Rood, G. E. Liu, Z. Wang // Immunogenetics. — 2018. doi:10.1007/s00251-018-1088-9.
17. Sahana G. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle / G. Sahana, B. Guldbrandtsen, B. Thomsen, L.-E. Holm, F. Panitz, R. F. Brøndum... M. S. Lund // Journal of Dairy Science. — 2014. — № 97(11). — P. 7258–7275. doi:10.3168/jds.2014-8141.
18. Darwish H. Y. A. Molecular cloning and characterization of the endothelin 3 gene in black bone sheep / H. Y. A. Darwish, Y. Zhang, K. Cui, Z. Yang, D. Han, X. Dong, ... X. Deng // Journal of Animal Science and Biotechnology. — 2018. — № 9(1). doi: 10.1186/s40104-018-0272-y.
19. Yuan, Z. BRCA1: a new candidate gene for bovine mastitis and its association analysis between single nucleotide polymorphisms and milk somatic cell score / Z. Yuan, G. Chu, Y. Dan, J. Li, L. Zhang, X. Gao, ... Z. Liu // Molecular Biology Reports. — 2012. — № 39(6). — P. 6625–6631. doi: 10.1007/s11033-012-1467-5.
20. Wang X. Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility / X. Wang, P. Ma, J. Liu, Q. Zhang, Y. Zhang, X. Ding, ... Y. Yu // BMC Genetics. — 2015. — № 16(1). doi: 10.1186/s12863-015-0263-3.
21. Moyaert H. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis / H. Moyaert, L. Van Brussel, S. Borowski, M. Escalada, S. P. Mahabir, R. R. Walters, M. R. Stegemann // Veterinary Dermatology. — 2017. — № 28(6). — P. 593–606. doi:10.1111/vde.12478.
22. Wu B. Deoxycytidine Kinase (DCK) Mutations in Human Acute Myeloid Leukemia Resistant to Cytarabine / B. Wu, Z. J. Mao, Z. Wang, P. Wu, H. Huang, W. Zhao, ... B. Yin, // Acta Haematologica. — 2021. — № 144(5). — P. 534–541. doi:10.1159/000513696.
23. Vaziri N. Leukemia inhibitory factor: A main controller of breast cancer / N. Vaziri, L. Shariati, S. H. Javanmard // Journal of Biosciences. — 2020. — № 45(1). doi: 10.1007/s12038-020-00115-5.
24. Khan, M. Z. Significant genetic effects of JAK2 and DGAT1 mutations on milk fat content and mastitis resistance in Holsteins / M. Z. Khan, D. Wang, L. Liu, T. Usman, H. Wen, R. Zhang, ... Y. Yu // Journal of Dairy Research. — 2019. — № 1–6. doi: 10.1017/s0022029919000682.
25. Usman T. Genetic effects of single nucleotide polymorphisms in JAK2 and STAT5A genes on susceptibility of Chinese Holsteins to mastitis / T. Usman, Y. Yu, C. Liu, X. Wang, Q. Zhang, Y. Wang // Molecular Biology Reports. — 2014. — № 41(12). — P. 8293–8301. doi: 10.1007/s11033-014-3730-4.

Belikova A.

Genetics of mastitis resistance in dairy cattle

Abstract.

Mastitis is one of the most common diseases of dairy cattle that appreciates the enormous losses of farm worldwide. Current treatment and prevention developed at the moment does not guarantee the reliable protection

of animals from the disease, given the polyethological nature of mastitis. An important method of combating this problem may be a selection aimed at improving the immunity of livestock to the inflammation of the breast.

The **purpose** of the article was to search and systematize information on genes associated with the sustainability of dairy cattle towards the development of clinical mastitis and SCS in milk, mainly among the Holstein breed. Also, the publication presents data on the genomic assessment of the bull leader 395, obtained on the basis of St. Petersburg University of Veterinary Medicine, in terms of indicators related to the sustainability of the offspring to the Master.

The relationship between the markers of high milk productivity and is low-resistant to the mastel, the protein composition of milk and the frequency of the inflammatory processes of udder. The general mechanisms for the formation of immunity, nonspecific resistance and stability to the mastel are illustrated. A correlation is indicated between allele variants of genes regulating cell cycle or modulating autoimmune processes, and the SCS level in milk. When implementing a genomic estimate of the bull, the leader 395 was identified by its potential as an improved indicators such as SCS, mastotustability, the form of udder, the fatness of milk in daughters.

Keywords: breeding; mastitis; resistance; QTL; SCS; GWAS; Lider 395.

Author:

Belikova A. — graduate student, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine; 196084, Russia, St. Petersburg Chernigov st., 5.

References

1. He W. Prevalence, etiology, and economic impact of clinical mastitis on large dairy farms in China / W. He, S. Ma, L. Lei, J. He, X. Li, J. Tao ...C. Wu // *Veterinary Microbiology*. — 2019; 108570. doi:10.1016/j.vetmic.2019.108570.
2. Raboisson D. The use of meta-analysis for the measurement of animal disease burden: losses due to clinical mastitis as an example / D. Raboisson, A. Ferchiou, B. Pinior, T. Gautier, P. Sans, G. Lhermie // *Frontiers in Veterinary Science*. — 2020. — № 7. doi:10.3389/fvets.2020.00149.
3. Misztal I. Emerging issues in genomic selection / I. Misztal, I. Aguilar, D. Lourenco, L. Ma, J. P. Steibel, M. Toro // *Journal of Animal Science*. — 2021. — № 99(6). doi:10.1093/jas/skab092.
4. Plemyashov K. Genomic selection - Future of animal husbandry / K. Plemyashov // *Livestock in Russia*. — 2014. — № 5. — P. 2–4.
5. Martin P. Symposium review: Novel strategies to genetically improve mastitis resistance in dairy cattle / P. Martin, H. W. Barkema, L. F. Brito, S. G. Narayana, F. Miglior // *Journal of Dairy Science*. — 2018. — №101(3). — P. 2724–2736. doi:10.3168/jds.2017-13554.
6. Moretti R. Identification of SNPs Associated with Somatic Cell Score in Candidate Genes in Italian Holstein Friesian Bulls / R. Moretti, D. Soglia, S. Chessa, S. Sartore, R. Finocchiario, R. Rasero, P. Sacchi // *Animals*. — 2021. — № 11(2). — P. 366. doi: 10.3390/ani11020366.
7. Abdel-Shafy H. Short communication: Validation of somatic cell score-associated loci identified in a genome-wide association study in German Holstein cattle / H. Abdel-Shafy, R. H. Bortfeldt, M. Reissmann, G. A. Brockmann // *Journal of Dairy Science*. — 2014. — №97(4). — P. 2481–2486. doi: 10.3168/jds.2013-7149.
8. Wu X. Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins / X. Wu, M. S. Lund, G. Sahana, B. Guldbrandtsen, D. Sun, Q. Zhang, G. Su // *Genetics Selection Evolution*. — 2015. — № 47(1). doi: 10.1186/s12711-015-0129-1.
9. Byron, M. J. Immunoglobulin J chain as a non-invasive indicator of pregnancy in the cheetah (*Acinonyx Jubatus*) / M. J. Byron, D. C. Koester, K. L. Edwards, P. E. Mozdziak, C. E. Farin, A. E. Crosier // *PLOS ONE*. — 2020. — № 15(2). — e0225354. doi:10.1371/journal.pone.0225354.
10. Abdel-Shafy H. Single nucleotide polymorphism and haplotype effects associated with somatic cell score in German Holstein cattle / H. Abdel-Shafy, R. H. Bortfeldt, J. Tetens, G. A. Brockmann // *Genetics Selection Evolution*. — 2014. — № 46(1). — P. 35. doi: 10.1186/1297-9686-46-35.
11. Jiang, J. Large-Scale Genome-Wide Association Study in U.S. Holstein Cattle / J. Jiang, L. Ma, D. Prakapenka, P. M. VanRaden, J. B. Cole, Y. A. Da // *Frontiers in Genetics*. — 2019. — № 10. — doi: 10.3389/fgene.2019.00412.

12. Cai Z. Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle / Z. Cai, M. Dusz, B. Guldbrandtsen, M. L. Sandhu, G. Sahana // *Genet Sel Evol.* — 2020. — № 52. — P. 19. doi: 10.1186/s12711-020-00538-6.
13. Sahana G. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle / G. Sahana, B. Guldbrandtsen, B. Thomsen, L. E. Holm, F. Panitz, R. F. Brondum et al. // *J. Dairy Sci.* — 2014. — № 97. — P. 7258–7275. doi: 10.3168/jds.2014-8141.
14. Kim J. Human β -defensin 2 is involved in CCR2-mediated Nod2 signal transduction, leading to activation of the innate immune response in macrophages / J. Kim, Y. L. Yang, Y.-S. Jang // *Immunobiology.* — 2019. doi:10.1016/j.imbio.2019.05.004.
15. Meredith B. K. A genome-wide association study for somatic cell score using the Illumina high-density bovine beadchip identifies several novel QTL potentially related to mastitis susceptibility / B. K. Meredith, D. P. Berry, F. Kearney, E. K. Finlay, A. G. Fahey, D. G. Bradley, D. J. Lynn. — *Frontiers in Genetics.* — 2013. — № 46. — P. 1–10. doi: 10.3389/fgene.2013.00229.
16. Kurz J. P. A genome-wide association study for mastitis resistance in phenotypically well-characterized Holstein dairy cattle using a selective genotyping approach / J. P. Kurz, Z. Yang, R. B. Weiss, D. J. Wilson, K. A. Rood, G. E. Liu, Z. Wang // *Immunogenetics.* — 2018. doi:10.1007/s00251-018-1088-9.
17. Sahana G. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle / G. Sahana, B. Guldbrandtsen, B. Thomsen, L.-E. Holm, F. Panitz, R. F. Brondum... M. S. Lund // *Journal of Dairy Science.* — 2014. — № 97(11). — P. 7258–7275. doi:10.3168/jds.2014-8141.
18. Darwish H. Y. A. Molecular cloning and characterization of the endothelin 3 gene in black bone sheep / H. Y. A. Darwish, Y. Zhang, K. Cui, Z. Yang, D. Han, X. Dong, ... X. Deng // *Journal of Animal Science and Biotechnology.* — 2018. — № 9(1). doi: 10.1186/s40104-018-0272-y.
19. Yuan, Z. BRCA1: a new candidate gene for bovine mastitis and its association analysis between single nucleotide polymorphisms and milk somatic cell score / Z. Yuan, G. Chu, Y. Dan, J. Li, L. Zhang, X. Gao, ... Z. Liu // *Molecular Biology Reports.* — 2012. — № 39(6). — P. 6625–6631. doi: 10.1007/s11033-012-1467-5.
20. Wang X. Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility / X. Wang, P. Ma, J. Liu, Q. Zhang, Y. Zhang, X. Ding, ... Y. Yu // *BMC Genetics.* — 2015. — № 16(1). doi: 10.1186/s12863-015-0263-3.
21. Moyaert H. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis / H. Moyaert, L. Van Brussel, S. Borowski, M. Escalada, S. P. Mahabir, R. R. Walters, M. R. Stegemann // *Veterinary Dermatology.* — 2017. — № 28(6). — P. 593–606. doi:10.1111/vde.12478.
22. Wu B. Deoxycytidine Kinase (DCK) Mutations in Human Acute Myeloid Leukemia Resistant to Cytarabine / B. Wu, Z. J. Mao, Z. Wang, P. Wu, H. Huang, W. Zhao, ... B. Yin, // *Acta Haematologica.* — 2021. — № 144(5). — P. 534–541. doi:10.1159/000513696.
23. Vaziri N. Leukemia inhibitory factor: A main controller of breast cancer / N. Vaziri, L. Shariati, S. H. Javanmard // *Journal of Biosciences.* — 2020. — № 45(1). doi: 10.1007/s12038-020-00115-5.
24. Khan, M. Z. Significant genetic effects of JAK2 and DGAT1 mutations on milk fat content and mastitis resistance in Holsteins / M. Z. Khan, D. Wang, L. Liu, T. Usman, H. Wen, R. Zhang, ... Y. Yu // *Journal of Dairy Research.* — 2019. — № 1–6. doi: 10.1017/s0022029919000682.
25. Usman T. Genetic effects of single nucleotide polymorphisms in JAK2 and STAT5A genes on susceptibility of Chinese Holsteins to mastitis / T. Usman, Y. Yu, C. Liu, X. Wang, Q. Zhang, Y. Wang // *Molecular Biology Reports.* — 2014. — № 41(12). — P. 8293–8301. doi: 10.1007/s11033-014-3730-4.