

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2025.26.2.357-368>

УДК 636.4:636.082

**Полногеномный поиск вариаций числа копий, ассоциированных с параметрами крови у свиней крупной белой породы**© 2025. М. А. Колосова<sup>1</sup>✉, Л. В. Гетманцева<sup>2</sup>, С. Ю. Бакоев<sup>1</sup>, А. Ю. Колосов<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет», пос. Персиановский, Ростовская область, Российская Федерация,<sup>2</sup>ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела», Московская область, Российская Федерация

Вариации числа копий (CNV) – это повторяющиеся участки генома, размером от одной тысячи до нескольких миллионов пар оснований, варьирующие между особями в популяции. Благодаря большему покрытию генома по сравнению с SNP (однонуклеотидный полиморфизм), CNV являются важным источником генетической изменчивости и рассматриваются в настоящее время как альтернативный тип ДНК-маркеров. На сегодняшний день в животноводстве существуют исследования, свидетельствующие о влиянии CNV на фенотипическую изменчивость. Однако мало исследований, направленных на изучение ассоциаций CNV с параметрами крови, которые позволяют выявлять тонкие механизмы, лежащие в основе физиологической регуляции фенотипов, связанных со здоровьем и селекционно важными характеристиками. Целью работы – определить CNV, ассоциированные с уровнем аланинаминотрансферазы (ALT), мочевины (Urea), количеством эритроцитов (RBC) и лейкоцитов (WBC), у свиней крупной белой породы и выявить гены-кандидаты, которые могут быть рассмотрены как генетические маркеры в кроветворных функциях, физиологических процессах и фенотипах продуктивности. Исследования проводили на свиньях крупной белой породы. Генотипирование осуществляли на основе биочипа GGP Porcine HD Genomic Profiler v1, содержащего 80 тысяч SNP. Функциональную аннотацию проводили согласно сборке Sscrofa11.1 с использованием Ensembl Genome Browser. В результате исследований установлены CNV (делеции/дупликации), ассоциированные с уровнем ALT, Urea, RBC и WBC у свиней крупной белой породы. Были идентифицированы гены, перекрывающие области CNV, связанные с изучаемыми показателями крови у свиней: ALT (BBS9, TTC14, KCND3, TRPC1, PSMD1, MMP16, KCNJ3, ADAM2); Urea (ESR1, USP8, CAST, CNBD1); RBC (PSMD1, TTC14, FUT8, CSMD3); WBC (BBS9, KCND3, BMPR2). Согласно функциональной аннотации, эти гены могут быть рассмотрены как перспективные генетические маркеры в кроветворных функциях, физиологических процессах и фенотипах продуктивности у свиней.

**Ключевые слова:** свиньи, вариации числа копий, гены, генетические маркеры, ALT, Urea, RBC, WBC**Благодарность:** исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-76-10015 (<https://rscf.ru/project/22-76-10015/>).

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.**Для цитирования:** Колосова М. А., Гетманцева Л. В., Бакоев С. Ю., Колосов А. Ю. Полногеномный поиск вариаций числа копий, ассоциированных с параметрами крови у свиней крупной белой породы. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2025;26(2):357–368. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2025.26.2.357-368>

Поступила: 29.11.2024

Принята к публикации: 12.03.2025

Опубликована онлайн: 29.04.2025

**Genome-wide search for copy number variations associated with blood parameters in Large White pigs**© 2025. Mariya A. Kolosova<sup>1</sup>✉, Lyubov V. Getmantseva<sup>2</sup>, Sirodzhdin Yu. Bakoev<sup>1</sup>, Anatoly Yu. Kolosov<sup>2</sup><sup>1</sup>Don State Agrarian University, Persianovsky, Rostov region, Russian Federation<sup>2</sup>All Russian Research Institute of Animal Breeding, Moscow Region, Russian Federation

Copy number variations (CNVs) are repetitive regions of the genome, ranging from one thousand to several million base pairs in size, that vary between individuals in a population. Due to their greater genome coverage compared to SNPs (single nucleotide polymorphisms), CNVs are an important source of genetic variability and are currently considered an alternative type of DNA marker. To date, there are studies in animal husbandry indicating the effect of CNVs on phenotypic variability. However, few studies have focused on the associations of CNVs with blood parameters, which could help identify subtle mechanisms underlying the physiological regulation of phenotypes associated with health and selection-important traits. The aim of this work was to identify CNVs associated with alanine aminotransferase (ALT), urea (Urea), red blood cell (RBC) and white blood cell (WBC) counts in Large White pigs and to identify candidate genes that may be considered as

*genetic markers in hematopoietic functions, physiological processes and productivity phenotypes. The study was conducted on Large White pigs. Genotyping was performed using the GGP Porcine HD Genomic Profiler v1 biochip containing 80,000 SNPs. Functional annotation was performed according to the Sscrofa11.1 assembly using the Ensembl Genome Browser. As a result of the study, CNVs (deletions/duplications) associated with ALT, Urea, RBC, and WBC levels were identified in Large White pigs. Genes overlapping CNV regions associated with the studied blood parameters in pigs were identified: ALT (BBS9, TTC14, KCND3, TRPC1, PSMD1, MMP16, KCNJ3, ADAM2); Urea (ESR1, USP8, CAST, CNBD1); RBC (PSMD1, TTC14, FUT8, CSMD3); WBC (BBS9, KCND3, BMPR2). According to the functional annotation, these genes can be considered promising genetic markers for hematopoietic functions, physiological processes, and productivity phenotypes in pigs.*

**Keywords:** pig, copy number variations, genes, genetic markers, ALT, Urea, RBC, WBC

**Acknowledgements:** the research was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-76-10015, <https://rscf.ru/project/22-76-10015/>).

The authors thank the reviewers for their contribution to the expert evaluation of this work.

**Conflict of interest:** the authors stated that there was no conflict of interest.

**For citation:** Kolosova M. A., Getmantseva L. V., Bakoev S. Yu., Kolosov A. Yu. Genome-wide search for copy number variations associated with blood parameters in Large White pigs. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2025;26(2):357–368. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2025.26.2.357-368>

Received: 29.11.2024

Accepted for publication: 12.03.2025

Published online: 29.04.2025

В свиноводстве большое количество исследований сосредоточено на селекционно-значимых признаках, таких как скороспелость, среднесуточный прирост, толщина шпика, воспроизводительная продуктивность и других [1]. Кроме того, объектом изучения становятся основные физиологические, биохимические и молекулярные параметры или другие промежуточные фенотипы (также известные как внутренние фенотипы), которые могут быть связаны с экономическими признаками [2].

Гематологические и клинико-биохимические параметры крови отражают физиологический статус животных и используются в качестве биомаркеров для описания патологических или субпатологических состояний. Их считают индикаторами иммунных функций и компонентами адаптивной иммунной системы как у людей, так и у домашнего скота. Они напрямую связаны с биохимическими путями, гомеостазом и транспортом биомолекул (например, уровнем холестерина и других метаболитов) или функциями и активностью ферментов (например, индикаторами стресса печеночных и мышечных ферментов). Следовательно, идентификация генетических маркеров, связанных с параметрами крови у животных, предоставляет ценную информацию для развития и совершенствования селекционных программ [2, 3]. Анализ генетической изменчивости в различных компонентах крови может быть использован для диагностики, прогнозирования заболеваний, а также для изучения их патогенеза, механизмов устойчивости к болезням и процессов, связанных с формированием хозяйственно ценных признаков. Свиньи часто используются как модели для изучения заболеваний человека благодаря их физиологи-

ческому и анатомическому сходству с людьми. Полученные результаты также могут способствовать определению новых измеримых фенотипов, которые можно было бы применять в программах разведения в качестве альтернативы более сложным признакам [4].

В исследованиях генетической архитектуры селекционно-значимых признаков сельскохозяйственных животных основной акцент сделан на анализе SNP. В последнее время большой интерес стали вызывать структурные варианты, одними из которых являются CNV. Обычно CNV определяется как область ДНК размером приблизительно 1 тыс. п. н., состоящая из инверсий, сбалансированных транслокаций или геномного дисбаланса (дупликаций и делеций). По сравнению с SNP, CNV покрывают более широкие хромосомные области и потенциально могут влиять как на экспрессию генов, так и на регуляцию с потенциально большими фенотипическими эффектами [5]. У людей несколько исследований CNV показали связь с менделевскими заболеваниями и сложными генетическими нарушениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, шизофрения, рак [6], различные врожденные пороки [7]. Аналогичным образом, в животноводстве все больше исследований доказывают, что CNV оказывают влияние на фенотипическую изменчивость, например CNV в интроне 1 фактора транскрипции SOX-5 (*SOX5*) вызывают фенотип «горохового гребешка» у кур [8], интронная дупликация в гене синтаксина 17 (*STX17*) связана с поседением волос и меланомой у лошадей [9], дупликация в генах семейства факторов роста фибробластов (*FGF3*, *FGF4*, *FGF19*) и повышенная экспрессия гена рака полости рта с 1 (*ORAOV1*) приводит к

появлению гребневого волоса и предрасположенности к дермоидным кистам у собак породы риджбек [10], а CNV и миссенс-мутации гена сигнального белка агути (*ASIP*) приводят к различной окраске шерсти у коз [4]. Однако в настоящее время эта тема недостаточно изучена на свиньях. Протоонкогенный рецептор тирозинкиназы (*KIT*) – первый ген свиньи, для которого было подтверждено, что дупликация гена и мутация сплайсинга, ведущая к пропуску экзона 17, ответственны за доминантный белый фенотип и уровень клеток периферической крови [11]. Также CNV у свиней были связаны с несколькими фенотипами, такими как цвет шерсти, толщина шпика и качество мяса, дефекты конечностей, показывая, что CNV можно рассматривать как многообещающие маркеры экономически важных признаков [1, 12]. Несмотря на широкий диапазон количества и размера CNV, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях на свиньях, результаты показали, что значительная часть CNV, вероятно, разделяется между разными породами, а их функциональные эффекты недооценены в племенном свиноводстве. В современной литературе мало исследований, направленных на изучение ассоциации CNV с параметрами крови у свиней, но они могут быть полезны для анализа сложных продуктивных признаков, так как позволяют определять более тонкие механизмы, лежащие в основе физиологического регулирования фенотипов здоровья и селекционно-значимых признаков [13].

**Цель исследований** – определить CNV, ассоциированные с признаками крови ALT, Urea, RBC и WBC у свиней крупной белой породы, и выявить гены-кандидаты, которые могут быть рассмотрены как генетические маркеры в кровяных функциях и физиологических процессах.

**Научная новизна** – в представленной работе на свиньях крупной белой породы с использованием полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) впервые идентифицированы регионы CNV (CNVR), перекрывающиеся с генами и локусами, связанными с признаками крови ALT, Urea, RBC, WBC, а также выявлен ряд наиболее значимых генов в этих областях.

**Материал и методы.** Для исследования были выбраны свиньи крупной белой породы ( $n = 143$ ), которые имели одинаковые условия содержания и кормления. Кровь брали из яремной вены утром перед раздачей корма. На момент отбора образцов возраст свиней

варьировал в пределах 2,5-3,0 месяцев. Образцы крови для гематологического профиля брали в пробирку, обработанную K3-EDTA, и анализировали в течение 2 часов после сбора с использованием гематологического анализатора. Образцы крови для биохимического профиля брали в пробирки без антикоагулянта, что позволяло отделить сыворотку. Генотипирование проводили на основе биочипов GeneSeek® GGP Porcine HD Genomic Profiler v1 (Illumina Inc, the USA), содержащих 80 тыс. SNP.

Для идентификации CNV по данным массива SNP применяли программу PennCNV v.1.0.4 [1], которая использует информацию маркера SNP в формате текстового файла. Файл отчета о микроматрице Illumina был переформатирован с помощью файла Split\_illumina\_report.pl. Ложные срабатывания были удалены с помощью filter\_cnv.pl, что позволило выбрать CNV со стандартным отклонением LRR менее 0,3. Все CNV длиной более 5 МБ были удалены, поскольку CNV такой длины, скорее всего, будут ложноположительными.

Для поиска CNV, ассоциированных с уровнем ALT, Urea, RBC и WBC, использовали пакет CNVRanger, который считывает вызовы CNV из простого формата файла, предоставляющего следующие данные: номер хромосомы; начальная позиция; конечная позиция; идентификатор образца; целое число копий для каждого вызова. После импорта в R данные CNV сохранили для последующей работы в структурах Bioconductor посредством пакетов GenomicRanges и RaggedExperiment.

Для определения повторяющихся регионов применили метод CNVRuler, отсекающий области с низкой плотностью ( $<10\%$  от общего количества вызовов внутри региона). Для дальнейшего анализа CNV были объединены в регионы ( $ro.threshold = 0,51$ ).

Полногеномное исследование ассоциаций на уровне зонда (GWAS) с количественными фенотипами провели с использованием пакета CNVRanger. Результаты отображены, как и для обычного GWAS, с помощью графиков Манхэттен. Функциональная аннотация установленных генетических вариантов проведена согласно сборке Sscrofa11.1 с использованием Ensembl Genome Browser.

**Результаты и их обсуждение.** Поиск значимых CNV, ассоциированных с ALT. ALT представляет один из трансаминаз печени, который имеет высокую степень наследуемости, а изменения в пределах нормального референт-

ного диапазона могут быть связаны с генетическим происхождением. У свиней уровень ALT имеет вариабельность не только между породами, но и внутри породы. Предполагают, это связано с особенностями селекционного отбора, а также с условиями содержания и кормления [14]. По результатам исследования CNV-GWAS, для ферментов печени, в частности ALT, было определено 13 достоверно значимых

CNV, уровень значимости которых был меньше или равен 0,05 (рис. 1). Идентифицированные CNV использовали для аннотирования генов, потенциально ассоциированных с признаком ALT. В ходе исследований установлено, что они пересекались с генами *BBS9*, *TTC14*, *ENSSSCG00000013954*, *KCND3*, *TRPC1*, *PSMD1*, *MMP16*, *KCNJ3*, *ADAM2* и четырьмя межгенными вариантами (табл. 1).

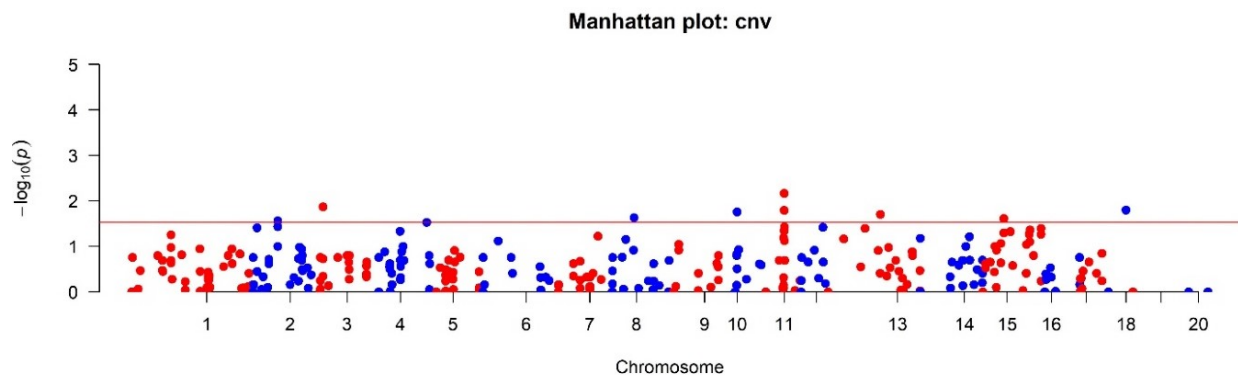


Рис. 1. Полногеномные ассоциации CNV (на уровне зонда) с уровнем ALT на графике Manhattan plot /  
Fig. 1. Genome-wide associations of CNV (at the probe level) with ALT level in Manhattan plot

Таблица 1 – CNV, показавшие значимость в ассоциативных исследованиях с признаком ALT у свиней крупной белой породы /  
Table 1 – CNVs that have shown significance in association studies with the ALT trait in Large White pigs

| Номер хромосомы /<br>Chromosome<br>number | Тип CNV<br>Делеция /<br>Дупликация /<br>CNV type<br>Loss / Gain | Начальная позиция /<br>Starting position | Конечная позиция /<br>Final position | Длина, п.н. /<br>Length, bp | P-значение /<br>P value | Частота числа<br>копий / Copy<br>Number Frequency | Ген / Gene                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 11                                        | Делеция / Loss                                                  | 41633256                                 | 41678741                             | 45486                       | 0,0069                  | 5                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 18                                        | Делеция / Loss                                                  | 39828265                                 | 40005367                             | 177103                      | 0,0159                  | 13                                                | <i>BBS9</i>                             |
| 10                                        | Делеция / Loss                                                  | 4129128                                  | 4227791                              | 98664                       | 0,0177                  | 9                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 13                                        | Делеция / Loss                                                  | 118463391                                | 118641043                            | 177653                      | 0,0200                  | 5                                                 | <i>TTC14</i>                            |
| 8                                         | Делеция / Loss                                                  | 49804202                                 | 50027821                             | 223620                      | 0,0235                  | 5                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 2                                         | Делеция / Loss                                                  | 55919964                                 | 56022001                             | 102038                      | 0,0275                  | 5                                                 | <i>ENSSSCG00000013954</i>               |
| 4                                         | Дупликация / Gain                                               | 108386344                                | 108421339                            | 34996                       | 0,0298                  | 7                                                 | <i>KCND3</i>                            |
| 13                                        | Делеция / Loss                                                  | 83329476                                 | 83460360                             | 130885                      | 0,0407                  | 4                                                 | <i>TRPC1</i>                            |
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 131860850                                | 131867206                            | 6357                        | 0,0407                  | 4                                                 | <i>PSMD1</i>                            |
| 11                                        | Дупликация / Gain                                               | 41414301                                 | 41441041                             | 26741                       | 0,0455                  | 8                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 4                                         | Делеция / Loss                                                  | 48110457                                 | 48746712                             | 636256                      | 0,0467                  | 7                                                 | <i>MMP16</i>                            |
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 62211674                                 | 62648679                             | 437006                      | 0,0479                  | 15                                                | <i>KCNJ3</i>                            |
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 47275099                                 | 47321518                             | 46420                       | 0,0512                  | 8                                                 | <i>ADAM2</i>                            |

Одним из генов, перекрывающих CNV для признака ALT, был *BBS9* (синдром Барде-Бидля 9), который кодирует белок, участвующий в формировании и функционировании цилий – клеточных структур, играющих важную роль в передаче сигналов и клеточной коммуникации. *BBS9* является частью октамерного белкового комплекса BBSome, регулирующего цилиарный транспорт и передачу сигналов. Мутации в этом гене связаны с синдромом Барде-Бидля, редким генетическим заболеванием, характеризующимся множественными патологиями, включая метаболические нарушения, ожирение, поражение печени и другие симптомы [15].

Ген *TTC14* (тетратрикопептидный повторный домен 14) кодирует белок, содержащий тетратрикопептидные повторы (TPR-домены), которые обычно участвуют в белково-белковых взаимодействиях. *TTC14* принимает участие в регуляции клеточного метаболизма, его дисфункция может приводить к повреждению клеток печени (гепатоцитов) или нарушению метаболических процессов, кроме того, его связывают с заболеваниями печени и желчевыводящих путей как цилиарная дискинезия [16].

Ген *KCND3* (подсемейство потенциал-зависимых калиевых каналов D член 3), кодирует белок, известный как Kv4.3, который является альфа-субъединицей потенциал-зависимого калиевого канала. Эти каналы играют важную роль в регуляции электрической активности клеток, особенно в сердечной мышце и нейронах. В работе С.-Т. Hsiao [17] отмечено, что усиление функции *KCND3* связано с накоплением железа и поражением головного мозга. Интересно отметить, что уровни сывороточного железа положительно коррелируют с ALT. Положительная корреляция между сывороточным железом и трансаминазами печени может быть обусловлена токсичностью повышенного уровня железа для гепатоцитов, а ферроптоз – одним из путей его патологического механизма. Можно предположить, что существуют генетические механизмы, обуславливающие различные уровни трансаминаз печени, а также содержание железа в организме.

Ген *TRPC1* (канал катионного потенциала транзитного рецептора подсемейство C член 1) является мембранным белком, который может образовывать неселективный канал, проницаемый для кальция и других катионов. *TRPC1* может модулировать активацию звездчатых клеток печени, которые играют ключевую роль в развитии фиброза. В исследованиях на

животных моделях было показано, что нарушение функции *TRPC1* может усиливать повреждение печени и повышать уровень ALT. *TRPC1* может контролировать высвобождение IL1 $\beta$  из макрофагов, ответственных за иммунный ответ, также участвует в воспалительном ответе на бактериальную инфекцию через сигнальный путь *TLR4/TRPC1/NF- $\kappa$ B* [18].

Ген *PSMD1* (компонент 26S протеасомы) играет ключевую роль в поддержании гомеостаза белков, удаляя неправильно свернутые или поврежденные белки, которые могут нарушить клеточные функции и белки, функции которых больше не требуются. Таким образом, протеасома участвует в многочисленных клеточных процессах, включая прогрессирование клеточного цикла, апоптоз или восстановление повреждений ДНК [19]. Прямой связи между геном *PSMD1* и ALT не обнаружено, но предположительно, дисфункция протеасомы может вызывать клеточный стресс, апоптоз и нарушение метаболических процессов в печени. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

Ген *MMP16* (матриксная металлопротеиназа 16) кодирует фермент, принадлежащий к семейству матриксных металлопротеиназ (MMPs). Эти ферменты играют важную роль в деградации компонентов внеклеточного матрикса (ECM) и участвуют в регуляции множества биологических процессов. Ген *MMP16* играет важную роль в эмбриональном развитии, воспроизводстве, ремоделировании матрикса кровеносных сосудов, а также в процессах заболеваний, таких как артрит и метастазирование. Последние данные свидетельствуют о важной роли матриксных металлопротеиназ в развитии хронических заболеваний печени [20].

Ген *KCNJ3* (потенциал-зависимый калиевый канал J, член 3) кодирует белок, который является интегральным мембранным белком и калиевым каналом внутреннего выпрямления. Ген *KCNJ3* играет значительную роль в регуляции сердечного ритма, может участвовать в регуляции высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, секреции гормонов. Нарушения в работе этого гена могут приводить к сердечным аритмиям и вызывать вторичные эффекты на печень, такие как застойные явления и повреждение гепатоцитов. У свиней наличие мутаций в гене связывают с врожденной прогрессирующей атаксией и спастическим парезом [21].

Ген *ADAM2* (домен металлопептидазы *ADAM 2*) кодирует белок, который принадлежит к семейству *ADAM* – группе мембрано-связанных белков, обладающих активностью металлопротеиназ и дисинтегринов. Эти белки участвуют в различных клеточных процессах, включая адгезию, миграцию, сигнализацию и протеолитическую активность. Кодированный белок является субъединицей интегрального гликопротеина мембраны сперматозоида, называемого фертилином, который играет существенную роль во взаимодействиях сперматозоида и яйцеклетки [22]. Печень играет ключевую роль в метаболизме, включая обмен белков, жиров и углеводов. Белки *ADAM* могут участвовать в регуляции сигнальных путей, связанных с метаболизмом. Однако конкретная роль *ADAM2* в этих процессах не установлена. У свиней гены семейства *ADAM* связаны с содержанием внутримышечного жира и весом поросят при рождении [3].

Поиск значимых CNV, ассоциированных с *Urea*. Уровень *Urea* в сыворотке отражает

выделительную способность почек, а повышенные значения интерпретируются как снижение функции почек. Мочевина сыворотки, наряду с креатинином, является наиболее распространенным показателем функции почек. Концентрация мочевины в сыворотке сильно варьирует и, помимо функции почек, зависит от статуса гидратации, скорости метаболизма, потребления белка с пищей, приема лекарств, функции печени и сердца. Генетические факторы также имеют большое значение, так как уровень мочевины имеет достаточно высокую степень наследуемости, что указывает на вклад генетических факторов в межиндивидуальную вариабельность этого показателя. По результатам ассоциативного анализа между CNV и *Urea* определены 13 CNV, уровень значимости которых был меньше или равен 0,05 (рис. 2). Они пересекались с генами *ESR1*, *USP8*, *CAST*, *CNBD1*, *ENSSSCG00000060343*, *ENSSSCG00000036463*, *ENSSSCG00000037546*, *ENSSSCG00000051229*, *ENSSSCG00000058571* и четырьмя межгенными регионами (табл. 2).

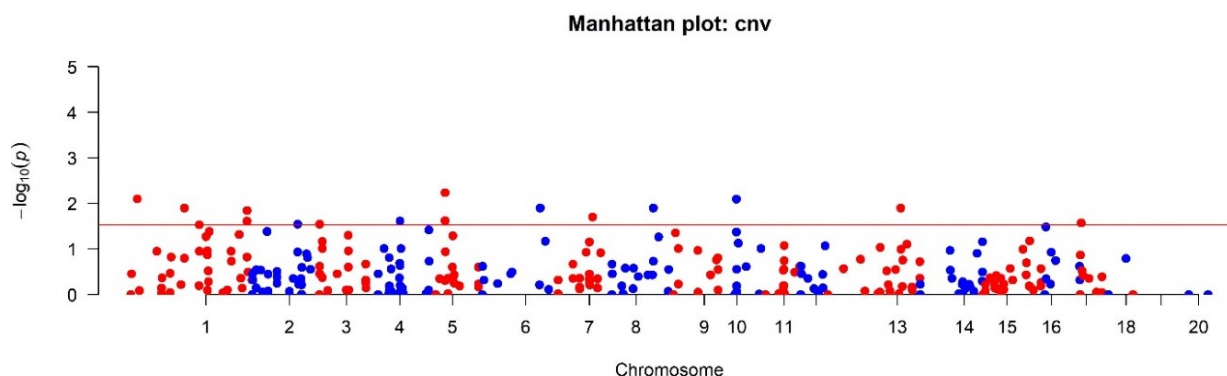


Рис. 2. Полногеномные ассоциации CNV (на уровне зонда) с уровнем мочевины (*Urea*) /  
Fig. 2. Genome-wide associations of CNV (at the probe level) with urea levels (*Urea*)

Одним из генов, перекрывающихся с областью CNV, является *ESR1*, который кодирует рецептор эстрогена альфа (*ERα*) и является членом семейства ядерных рецепторов. *ESR1* играет ключевую роль в регуляции репродуктивной системы, метаболизма, костной ткани, сердечно-сосудистой и нервной систем. Он также участвует в развитии гормонозависимых опухолей и регуляции иммунного ответа. Нарушения в работе *ESR1* могут приводить к различным заболеваниям, включая остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и рак. Эстрогены участвуют в регуляции водно-электролитного баланса, что также может влиять на функцию почек и уровень мочевины. Установлено, что ген *ESR1* является одним из генов-кандидатов, которые могут служить

фактором риска развития заболевания у беременных женщин как преэклампсия, характеризующихся нарушениями гемодинамики почек [23]. *ESR1* также является одним из ключевых генов-маркеров плодовитости свиней. Считается, что желательный вариант гена *ESR1*, ассоциированный с воспроизводительными качествами свиней, унаследован от свиней китайских пород. Свиньи китайских пород, наряду с высокой плодовитостью, также отличаются большей толщиной шпика и меньшей скоростью роста, т. е. мясосальным типом, что возможно связано с определенным метаболизмом, отличным от метаболизма современного коммерческого поголовья свиней крупной белой породы. Относительно того,

какие эффекты, помимо высокой плодовитости, могли закрепиться у свиней коммерческого поголовья с внедрением «китайских»

вариантов гена *ESR1*, как это связано с физиологическими процессами и здоровьем требует дальнейших исследований.

Таблица 2 – CNV, показавшие значимость в ассоциативных исследованиях с признаком мочевины (Urea) /  
 Table 2 – CNVs that have shown significance in association studies with the Urea trait

| Номер хромосомы /<br>Chromosome<br>number | Тип CNV<br>Делеция /<br>Дупликация /<br>CNV type<br>Loss / Gain | Начальная позиция /<br>Starting position | Конечная позиция /<br>Final position | Длина, п.н. /<br>Length, bp | P-значение /<br>P value | Частота числа<br>копий / Copy<br>Number Frequency | Ген / Gene                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1                                         | Делеция / Loss                                                  | 14418789                                 | 14418789                             | 1                           | 0,0080                  | 6                                                 | <i>ESR1</i>                             |
| 1                                         | Делеция / Loss                                                  | 121357034                                | 121357034                            | 1                           | 0,0127                  | 2                                                 | <i>USP8</i>                             |
| 1                                         | Дупликация / Gain                                               | 170064540                                | 170357749                            | 293210                      | 0,0539                  | 4                                                 | <i>ENSSSCG00000060343</i>               |
| 2                                         | Делеция / Loss                                                  | 103243085                                | 103263735                            | 20651                       | 0,0289                  | 8                                                 | <i>CAST</i>                             |
| 3                                         | Делеция / Loss                                                  | 65316161                                 | 65554648                             | 238488                      | 0,0500                  | 5                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 4                                         | Делеция / Loss                                                  | 49626558                                 | 49626558                             | 1                           | 0,0245                  | 6                                                 | <i>CNBD1</i>                            |
| 4                                         | Дупликация / Gain                                               | 114949993                                | 114971428                            | 21436                       | 0,0382                  | 4                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 5                                         | Делеция / Loss                                                  | 20392961                                 | 20430578                             | 37618                       | 0,0058                  | 14                                                | <i>ENSSSCG00000036463</i>               |
| 5                                         | Дупликация / Gain                                               | 20561805                                 | 20561805                             | 1                           | 0,0242                  | 11                                                | <i>ENSSSCG00000037546</i>               |
| 8                                         | Дупликация / Gain                                               | 106369969                                | 106430727                            | 60759                       | 0,0543                  | 5                                                 | <i>ENSSSCG00000051229</i>               |
| 9                                         | Делеция / Loss                                                  | 5108314                                  | 5161397                              | 53084                       | 0,0443                  | 6                                                 | <i>ENSSSCG00000058571</i>               |
| 10                                        | Дупликация / Gain                                               | 3605230                                  | 3662420                              | 57191                       | 0,0426                  | 23                                                | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 10                                        | Дупликация / Gain                                               | 3692446                                  | 3692446                              | 1                           | 0,0081                  | 20                                                | Межгенный регион /<br>Intergenic region |

Ген *USP8* (убиквитин-специфическая пептидаза 8) кодирует фермент, который принадлежит к семейству деубиквитинов (DUBs). Эти ферменты удаляют молекулы убиквитина с белков, регулируя их стабильность, локализацию и функцию. Данный процесс играет ключевую роль в регуляции стабильности и функции белков в клетке. Мочевина является конечным продуктом метаболизма белков и аминокислот в организме. Она образуется в печени в результате цикла мочевины, который включает несколько ферментов и реакций для удаления избыточного азота из организма. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что убиквитин-специфические протеазы (USP) значительно влияют на метаболические заболевания. В частности, соматические мутации в гене *USP8* часто наблюдаются у людей с синдромом Кушинга, что указывает на регуляторную роль *USP8* в энергетическом метаболизме. Кроме того, *USP* вовлечены в прогрессирование диабетической нефропатии [24].

Предполагают, что нефропатия у свиней может быть вызвана гипергликемией, несбалансированным кормлением или комбинацией этих двух факторов.

Ген *CAST* (кальпаастатин) кодирует белок кальпаастатин, который является эндогенным ингибитором кальпаинов – семейства кальций-зависимых протеаз. Кальпаины участвуют в различных клеточных процессах, включая клеточную миграцию, апоптоз и ремоделирование цитоскелета. Кальпаастатин связан со скоростью посмертной деградации структурных белков из-за регуляции активности кальпаина и может участвовать в протеолитическом расщеплении белков, которые затем метаболизируются с образованием мочевины. По гену *CAST* в базе Pig QTLdb найдено 28 ассоциаций у свиней, в основном с характеристиками туши и качеством мяса. Заболевания с участием *CAST* включают шелушение кожи с лейконизией, акральные точечные кератозы, хейлит [25].

Ген *CNBD1* (домен связывания циклических нуклеотидов, содержащий белок 1) кодирует белок, содержащий домен связывания циклических нуклеотидов. Данный домен играет важную роль в регуляции активности различных белков в ответ на изменения уровня циклических нуклеотидов, таких как циклический аденозинмонофосфат (сAMP) и циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), которые являются важными вторичными мессенджерами в клетке и участвуют в различных сигнальных путях. Функции гена *CNBD1* могут быть связаны с синтезом белков через регуляцию трансляции и транскрипции, а также с процессом деградации белков через влияние на убиквитин-

протеасомную систему. В исследованиях на китайских аборигенных свиньях была установлена связь гена *CNBD1* с иммунитетом, адаптивностью и восприимчивостью к заболеваниям [26].

Поиск значимых CNV, ассоциированных с RBC. Параметры эритроцитов наследуются от умеренной до высокой степени, что делает эти сложные количественные признаки отличными кандидатами для геномного исследования [27]. По результатам поиска определено 8 CNV, ассоциированных с RBC (рис. 3). Области CNV пересекаются с генами *PSMD1*, *TTC14*, *ENSSSCG00000013954*, *FUT8*, *CSMD3* и тремя межгенными вариантами (табл. 3).

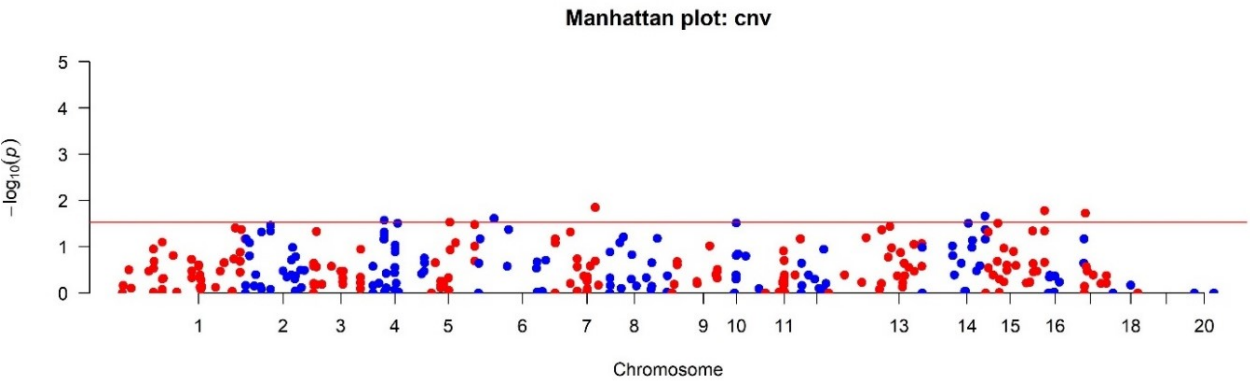


Рис. 3. Полногеномные ассоциации CNV (на уровне зонда) с количеством эритроцитов (RBC) /  
Fig. 3. Genome-wide associations of CNV (at the probe level) with red blood cell (RBC) counts

Таблица 3 – CNV, показавшие значимость в ассоциативных исследованиях с RBC /  
Table 3 – CNVs that showed significance in association studies with RBC

| Номер хромосомы /<br>Chromosome<br>number | Тип CNV<br>Делеция /<br>Дупликация /<br>CNV type<br>Loss / Gain | Начальная позиция /<br>Starting position | Конечная позиция /<br>Final position | Длина, п.н. /<br>Length, bp | P-значение /<br>P value | Частота числа<br>копий / Copy<br>Number Frequency | Ген / Gene                               |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 131860850                                | 131867206                            | 6357                        | 0,0166                  | 4                                                 | <i>PSMD1</i>                             |
| 2                                         | Делеция / Loss                                                  | 56059911                                 | 56059911                             | 1                           | 0,0349                  | 4                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region  |
| 13                                        | Делеция / Loss                                                  | 118463391                                | 118641043                            | 177653                      | 0,0435                  | 5                                                 | <i>TTC14</i>                             |
| 2                                         | Делеция / Loss                                                  | 55919964                                 | 56022001                             | 102038                      | 0,0462                  | 5                                                 | <i>ENSSSCG00000013954</i>                |
| 7                                         | Делеция / Loss                                                  | 89379257                                 | 89563387                             | 184131                      | 0,0141                  | 6                                                 | <i>FUT8</i>                              |
| 10                                        | Делеция / Loss                                                  | 4129128                                  | 4227791                              | 98664                       | 0,0309                  | 9                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region. |
| 4                                         | Дупликация / Gain                                               | 25170989                                 | 25414838                             | 243850                      | 0,0268                  | 10                                                | <i>CSMD3</i>                             |
| 6                                         | Делеция / Loss                                                  | 34806030                                 | 34906868                             | 100839                      | 0,0245                  | 16                                                | Межгенный регион /<br>Intergenic region  |

Генами, пересекающими область CNV, были *PSMD1* и *TTC14*, которые ранее описаны в исследованиях с признаком ALT. Связь гена *PSMD1* с RBC может быть опосредована через влияние протеасомы на процессы, связанные с синтезом, созреванием и деградацией белков в эритроцитах. *PSMD1* участвует в поддержании белкового гомеостаза, защите от окислительного стресса и регуляции эритропоэза и гемолиза. Учитывая функции генов *TTC14* и *PSMD1*, можно предположить их участие в процессах клеточного цикла и апоптоза (программируемой гибели клеток), что важно для регуляции количества эритроцитов, изменения выживаемости предшественников эритроцитов и влияние на их конечное количество.

Ген *FUT8* (фукозилтрансферазы 8) кодирует фермент  $\alpha$ -1,6-фукозилтрансферазу, который участвует в процессе фукозилирования – добавления остатков фукозы к молекулам белков и липидов. Этот процесс играет важную роль в посттрансляционной модификации белков, особенно в формировании N-гликанов (тип углеводных цепей, присоединённых к белкам). *FUT8* участвует в распознавании

и устранении микробов, клеточной адгезии, антигенспецифическом иммунном ответе, развитии опухолей и модуляции функции иммунных клеток [28].

Белок, кодируемый геном *CSMD3* (белок, содержащий домен CUB и Sushi 3), принадлежит к семейству CSMD, члены которого задействованы в регуляции межбелковых взаимодействий между внеклеточными и трансмембранными белками, миграции нейронов, росте дендритов и образовании синапсов [29]. *CSMD3* может участвовать в регуляции сигнальных путей, связанных с TGF- $\beta$  или Wnt, контролирующие дифференцировку и созревание эритроцитов.

Поиск значимых CNV, ассоциированных с WBC. Уровень WBC является значимым индикатором инфекционных и воспалительных заболеваний, играет ключевую роль в иммунной системе. По результатам CNV-GWAS для признака WBC было определено 7 CNV, уровень значимости которых был меньше или равен 0,05 (рис. 4). Они пересекались с генами *BBS9*, *BMPR2*, *KCND3*, *ENSSSCG00000015806* и тремя межгенными вариантами (табл. 4).

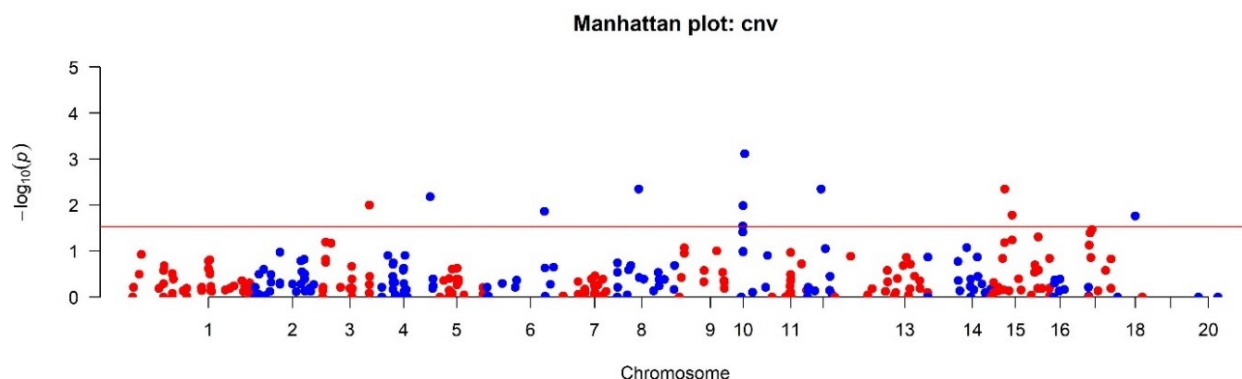


Рис. 4. Полногеномные ассоциации CNV (на уровне зонда) с WBC /  
Fig. 4. Genome-wide associations of CNV (at the probe level) with WBC

Ген *BBS9* пересекает область CNV в исследованиях с признаком ALT и WBC. Мутации в гене кодируют цилиарные или centrosомальные белки, вызывают дисфункцию ресничек, что лежит в основе развития тяжелых заболеваний, обычно называемых цилиопатиями. В работе О. Циклаури с соавторами (О. Tsyklauri et al.) представлена связь между цилиопатией и нарушением регуляции иммунной и кроветворной систем. У свиней в результате делеции образуется усеченный белок *BBS9*, приводящий к полной потере функции, и гомозиготные животные del/del умирают в середине и конце беременности, о чем свидетельствует значительное увеличение количества мумифицированных поросят в результате скрещивания

носителей с носителями. Гетерозиготные носители демонстрируют повышенную скорость роста [30]. Все это свидетельствует о значительной роли CNV в гене *BBS9* в кроветворных функциях, физиологических процессах, фенотипах продуктивности у свиней и требует дальнейшего изучения.

Ген *KCND3* был установлен в исследованиях с признаком ALT, но также определен в области CNV с признаком WBC. Можно предположить, что связь гена *KCND3* с WBC обусловлена его участием в регуляции воспалительных процессов, включая высвобождение цитокинов и хемокинов, и влиянием на воспалительный ответ.

Таблица 4 – CNV, показавшие значимость в ассоциативных исследованиях с признаком WBC /  
Table 4 – CNVs that showed significance in association studies with the WBC trait

| Номер хромосомы /<br>Chromosome<br>number | Тип CNV<br>Делеция /<br>Дупликация /<br>CNV type<br>Loss / Gain | Начальная позиция<br>/ Starting position | Конечная позиция<br>/ Final position | Длина, п.н. /<br>Length, bp | P-значение /<br>P value | Частота числа<br>копий / Copy<br>Number Frequency | Ген / Gene                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 10                                        | Дупликация / Gain                                               | 3605230                                  | 3662420                              | 57191                       | 0,0287                  | 23                                                | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 10                                        | Дупликация / Gain                                               | 3692446                                  | 3692446                              | 1                           | 0,0389                  | 20                                                | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 18                                        | Делеция / Loss                                                  | 39828265                                 | 40005367                             | 177103                      | 0,0173                  | 13                                                | <i>BBS9</i>                             |
| 10                                        | Делеция / Loss                                                  | 4129128                                  | 4227791                              | 98664                       | 0,0103                  | 9                                                 | Межгенный регион /<br>Intergenic region |
| 4                                         | Дупликация / Gain                                               | 108386344                                | 108421339                            | 34996                       | 0,0066                  | 7                                                 | <i>KCND3</i>                            |
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 47339858                                 | 47339858                             | 1                           | 0,0168                  | 7                                                 | <i>ENSSSCG00000015806</i>               |
| 15                                        | Делеция / Loss                                                  | 106024546                                | 106276265                            | 251720                      | 0,0496                  | 4                                                 | <i>BMPR2</i>                            |

CNV, показавший значимость в ассоциативных исследованиях с признаком WBC, перекрывает ген *BMPR2* (рецептора костного морфогенетического белка тип 2). Ген *BMPR2* кодирует белок, который является рецептором для костных морфогенетических белков (BMPs) – группы факторов роста, принадлежащих к суперсемейству TGF- $\beta$  (трансформирующего фактора роста бета). *BMPR2* относится к семейству генов, изначально идентифицированных по его роли в регуляции роста, созревания (дифференциации) костей и хрящей. Связь с WBC обусловлена регуляцией функции эндотелия (внутренней выстилки кровеносных сосудов) и поддержания сосудистого тонуса, регуляции иммунного ответа, включая воспалительные процессы и дифференцировку иммунных клеток. В исследованиях М. Амандыкова с соавторами (М. Amandykova et al.) описана связь адипоцитов и иммунной регуляции гена *BMPR2*. Дисфункция адипоцитов, связанная с *BMPR2*, способствовала воспалению легких и аномальному восстановлению, в котором адипоцитокينات могут играть определенную роль [31].

**Заключение.** На основе CNV-GWAS определены CNV (делеции/дупликации), ассо-

циированные с признаками ALT, Urea, RBC и WBC. По результатам аннотации, согласно сборке Sscrofa11.1 с использованием Ensembl Genome Browser, определены гены, перекрывающие CNV, которые могут быть кандидатами для изучаемых признаков крови: ALT (*BBS9*, *TTC14*, *KCND3*, *TRPC1*, *PSMD1*, *MMP16*, *KCNJ3*, *ADAM2*); Urea (*ESR1*, *USP8*, *CAST*, *CNBD1*); RBC (*PSMD1*, *TTC14*, *FUT8*, *CSMD3*); WBC (*BBS9*, *KCND3*, *BMPR2*). Обнаружены плейотропные области, играющие роль как в гемопоэзе, так и в иммунном ответе, функциях печени и почек, а также связанные с параметрами качества мяса, метаболизмом и репродуктивными признаками. Согласно функциональной аннотации, определенные в ходе исследований гены могут быть рассмотрены как перспективные генетические маркеры в кроветворных функциях, физиологических процессах и фенотипах продуктивности у свиней. Гены, установленные в ассоциативных исследованиях у свиней, могут служить моделями для изучения аналогичных процессов у людей благодаря высокой степени геномной и функциональной консервативности и требуют дальнейшего проведения исследований.

#### References

1. Getmantseva L., Kolosova M., Fede K., Korobeinikova A., Kolosov A., Romanets E., et al. Finding Predictors of Leg Defects in Pigs Using CNV-GWAS. *Genes* (Basel). 2023;14(11):2054. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14112054>
2. Bovo S., Mazzoni G., Bertolini F., Schiavo G., Galimberti G., Gallo M., et al. Genome-wide association studies for 30 haematological and blood clinical-biochemical traits in Large White pigs reveal genomic regions affecting intermediate phenotypes. *Nature. Scientific Reports*. 2019;9:7003. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43297-1>
3. Poklucar K., Čandek-Potokar M., Vrecl M., Batorek-Lukač N., Fazarinc G., Kress K., et al. Adipose Tissue Gene Expression of Entire Male, Immunocastrated and Surgically Castrated Pigs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:1768. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041768>

4. Fontanesi L. Metabolomics and livestock genomics: Insights into a phenotyping frontier and its applications in animal breeding. *Animal Frontiers*. 2016;6(1):73–79. DOI: <https://doi.org/10.2527/af.2016-0011>
5. Кошкина О. А., Денискова Т. Е., Зиновьева Н. А. Вариация числа копий (CNV) как перспективный генетический маркер: распространение, методы валидации и гены-кандидаты в геномах сельскохозяйственных животных (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2020;21(4):355–368. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2020.21.4.355-368> EDN: EVUJWZ
6. Koshkina O. A., Deniskova T. E., Zinovieva N. A. Copy number variation (CNV) as a promising genetic marker: distribution, validation methods and candidate genes in genomes of livestock species (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = *Agricultural Science Euro-North-East*. 2020;21(4):355–368. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2020.21.4.355-368>
7. Shao X., Lv N., Liao J., Long J., Xue R., Ai N., et al. Copy number variation is highly correlated with differential gene expression: a pan-cancer study. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):175. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0909-5>
8. Hilger A. C., Dworschak G. C., Reutter H. M. Lessons Learned from CNV Analysis of Major Birth Defects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8247. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218247>
9. Wright D., Boije H., Meadows J. R., Bed'hom B., Gourichon D., Vieaud A., et al. Copy Number Variation in Intron 1 of *SOX5* Causes the Pea-comb Phenotype in Chickens. *PLoS genetics*. 2009;5(6):e1000512. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000512>
10. Sundström E., Imsland F., Mikko S., Wade C., Sigurdsson S., Pielberg G. R., et al. Copy number expansion of the STX17 duplication in melanoma tissue from Grey horses. *BMC Genomics*. 2012;13:365. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-365>
11. Hillbertz S., Isaksson N. H., Karlsson M., Hellmén E. K., Pielberg E., Savolainen G. R., et al. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. *Nature genetics*. 2007;39:1318–1320. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.4>
12. Sun G., Liang X., Qin K., Qin Y., Shi X., Cong P., et al. Functional Analysis of KIT Gene Structural Mutations Causing the Porcine Dominant White Phenotype Using Genome Edited Mouse Models. *Frontiers in genetics*. 2020;11:138. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00138>
13. Zappaterra M., Gioiosa S., Chillemi G., Zambonelli P., Davoli R. Muscle transcriptome analysis identifies genes involved in ciliogenesis and themolecular cascade associatedwith intramuscular fat content in LargeWhite heavy pigs. *PLoS One*. 2020;15:e0233372. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233372>
14. Dauben C. M., Pröll-Cornelissen M. J., Heuß E. M., Appel A. K., Henne H., Roth K., et al. Genome-wide associations for immune traits in two maternal pig lines. *BMC Genomics*. 2021;22:717. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07997-1>
15. Ghomsi S. O. M., Pechangou S. N., Maafo R. S., Mouafo H. T., Etchu A. K., Bilong F. C. B., Moundipa P. F. Assessment of the digestibility, growth performance, hematological and serum biochemical profile of Bandjock Local Pigs (BLP) and Duroc X Large White pigs (DLW). *Journal Veterinary and Animal Science*. 2024;25:100370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vas.2024.100370>
16. Al-Mat'hammi A. A., Alzahrani S. A., Alsefry F. S., Ghurab S., Alghamdi M. Homozygous Pathogenic Variant in BBS9 Gene: A Detailed Case Study of Bardet-Biedl Syndrome. *Cureus*. 2024;16(7):e65774. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.65774>
17. Liu L., Wang W., Liu W., Li X., Yi G., Adetula A. A., et al. Comprehensive Atlas of Alternative Splicing Reveals NSRP1 Promoting Adipogenesis through *CCDC18*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2874. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25052874>
18. Hsiao C.-T., Tropea T. F., Fu S.-J., Bardakjian T. M., Gonzalez-Alegre P., Soong B.-W., et al. Rare. Gain-of-Function KCND3 Variant Associated with Cerebellar Ataxia, Parkinsonism, Cognitive Dysfunction, and Brain Iron Accumulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8247. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158247>
19. Lam L. K. M., Murphy S., Kokkinaki D., Venosa A., Sherrill-Mix S., Casu C., et al. DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia. *Science Translational Medicine*. 2021;13(616):eabj1008. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj1008>
20. Chen X., Liu G., Wu B. Analysis and experimental validation of the innate immune gene *PSMD1* in liver hepatocellular carcinoma and pan-cancer. *Heliyon*. 2023;9(11):e21164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21164>
21. Lu Y.-Q., Wang Y. Multi-Omic Analysis Reveals Genetic Determinants and Therapeutic Targets of Chronic Kidney Disease and Kidney Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6033. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25116033>
22. Lee W. W., Lee C. G., Ki C. S. KCNJ3 is a novel candidate gene for autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia identified using whole genome sequencing. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2024;195(7):e32984. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32984>
23. Bindesbøll C., Aas A., Ogmundsdottir M. H., Pankiv S., Reine T., Zoncu R., Simonsen A. NBEAL1 controls SREBP2 processing and cholesterol metabolism and is a susceptibility locus for coronary artery disease. *Scientific reports*. 2020;10:4528. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61352-0>
24. Курбанов Б. Б., Курбанов Д. Д., Ибрагимов З. З. Исследование ассоциации полиморфизма гена *ESR1* у женщин с преэклампсией. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2021;16(2):58–60. DOI: [https://doi.org/10.25881/20728255\\_2021\\_16\\_2\\_58](https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_58) EDN: PSBDQG

Kurbanov B. B., Kurbanov D. D., Ibragimov Z. Z. Features of ESR1 gene polymorphism in women with preeclampsy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova* = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2021;16(2):58–60. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.25881/20728255\\_2021\\_16\\_2\\_58](https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_58)

24. Kitamura H. Ubiquitin-Specific Proteases (USPs) and Metabolic Disorders. *Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3219. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043219>

25. Yuan H., Wei W., Zhang Y., Li C., Zhao S., Chao Z., et al. Unveiling the Influence of Copy Number Variations on Genetic Diversity and Adaptive Evolution in China's Native Pig Breeds via Whole-Genome Resequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):5843. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25115843>

26. Hodonsky C. J., Baldassari A. R., Bien S. A., Raffield L. M., Highland H. M., Sitlani C. M., et al. Ancestry-specific associations identified in genome-wide combined-phenotype study of red blood cell traits emphasize benefits of diversity in genomics. *BMC Genomics*. 2020;21:228. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6626-9>

27. Qiang Y. X., Deng Y. T., Zhang Y. R., Wang H. F., Zhang W., Dong Q., et al. Associations of blood cell indices and anemia with risk of incident dementia: A prospective cohort study of 313,448 participants. *Alzheimer's & Dementia Journal*. 2023;19(9):3965–3976. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13088>

28. Shi M., Nan X.-R., Liu B.-Q. The Multifaceted Role of FUT8 in Tumorigenesis: From Pathways to Potential Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1068. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021068>

29. Xi K., Cai S. Q., Yan H. F., Tian Y., Cai J., Yang X. M., et al. CSMD3 Deficiency Leads to Motor Impairments and Autism-Like Behaviors via Dysfunction of Cerebellar Purkinje Cells in Mice. *Journal of Neuroscience*. 2023;43(21):3949–3969. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1835-22.2023>

30. Tsyklauri O., Niederlova V., Forsythe E., Prasai A., Drobek A., Kasperek P. et al. Bardet-Biedl Syndrome ciliopathy is linked to altered hematopoiesis and dysregulated self-tolerance. *EMBO Reports*. 2021;22:e50785. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.202050785>

31. Amandykova M., Akhatayeva Z., Kozhakhmet A., Kapassuly T., Orazymbetova Z., Yergali K., et al. Distribution of Runs of Homozygosity and Their Relationship with Candidate Genes for Productivity in Kazakh Meat–Wool Sheep Breed. *Genes*. 2023;14(11):1988. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14111988>

#### **Сведения об авторах**

✉ **Колосова Мария Анатольевна**, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической экспертизы, ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет», ул. Кривошлыкова, д. 24, п. Персиановский, Российская Федерация, 346493, e-mail: [dongau@mail.ru](mailto:dongau@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-9564>, e-mail: [m.leonovaa@mail.ru](mailto:m.leonovaa@mail.ru)

**Гетманцева Любовь Владимировна**, ведущий научный сотрудник отдела селекции и разведения свиней, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела», ул. Ленина, д. 13, п. Лесные Поляны, г. Пушкино, Московская область, Российская Федерация, 141212, e-mail: [vniiplem@mail.ru](mailto:vniiplem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1868-3148>

**Бакоев Сирождин Юсуфович**, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической экспертизы, ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет», ул. Кривошлыкова, д. 24, п. Персиановский, Российская Федерация, 346493, e-mail: [dongau@mail.ru](mailto:dongau@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0324-3580>

**Колосов Анатолий Юрьевич**, ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга селекционно-племенной работы в скотоводстве и оценки племенных качеств быков-производителей, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела», ул. Ленина, д. 13, п. Лесные Поляны, г. Пушкино, Московская область, Российская Федерация, 141212, e-mail: [vniiplem@mail.ru](mailto:vniiplem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6583-8942>

#### **Information about the authors**

✉ **Mariya A. Kolosova**, leading researcher, the Laboratory of Molecular Genetic Expertise, Don State Agrarian University, st. Krivoshlykova, 24, Persianovsky, Russian Federation, 346493, e-mail: [dongau@mail.ru](mailto:dongau@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2824-9564>, e-mail: [m.leonovaa@mail.ru](mailto:m.leonovaa@mail.ru)

**Lyubov V. Getmantseva**, leading researcher, the Department of Pig Selection and Breeding, All Russian Research Institute of Animal Breeding, str. Lenin, 13, Lesnye Polyany, Pushkino, Moscow Region, Russian Federation, 141212, e-mail: [vniiplem@mail.ru](mailto:vniiplem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1868-3148>

**Sirodzhdin Yu. Bakoev**, researcher, the Laboratory of Molecular Genetic Expertise, Don State Agrarian University, st. Krivoshlykova, 24, Persianovsky, Russian Federation, 346493, e-mail: [dongau@mail.ru](mailto:dongau@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0324-3580>

**Anatoly Yu. Kolosov**, leading researcher, the Laboratory for Monitoring Selection and Breeding Work in Cattle Breeding and Evaluation of Breeding Qualities of Breeding Bulls, All Russian Research Institute of Animal Breeding, st. Lenin, 13, Lesnye Polyany, Pushkino, Moscow Region, Russian Federation, 141212, e-mail: [vniiplem@mail.ru](mailto:vniiplem@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6583-8942>

✉ – Для контактов / Corresponding author