

## ГЕНЕТИКО-ПОПУЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Республика Беларусь, 220020, г.Минск, ул.Академическая, 27

<sup>2</sup>УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,

Республика Беларусь, 210026, г. Витебск, ул. 1-я Доватора 7/11

### Введение

Современное развитие отрасли животноводства имеет несомненные достижения в решении продовольственной программы. Однако возникает ряд проблем, связанных, в частности, с широкомасштабным применением методов искусственного осеменения, позволяющих существенно расширить возможности селекции. Искусственное осеменение дает огромный положительный эффект, но при бесконтрольности может нанести и большой ущерб генофонду. Обмен генетическим материалом между разными странами сопровождается распространением различных заболеваний, вызываемых редкими мутациями, возникшими у выдающихся представителей коммерческих пород черно-пестрого скота [1–5].

Генные мутации, как правило, затрагивают участки ДНК, соответствующие одному гену. Молекулярный механизм генных мутаций связан с выпадением, добавкой или заменой нуклеотидов. В результате изменяется процесс экспрессии мутантного гена, обуславливающий изменения биохимических и физиологических функций организма.

Фенотипически мутация часто проявляется в форме врожденных уродств (аномалий), снижении жизнеспособности и устойчивости к болезням, нарушении воспроизводительной функции. Степень влияния мутантного гена на жизнеспособность организма животного может быть различной. Часть генных мутаций вызывает летальный исход на разных этапах

внутриутробного развития или вскоре после рождения животных.

Поэтому прогрессивное ведение селекционной работы требует новых методов оценки генотипов высокопродуктивных племенных животных. ДНК-диагностика наследственных заболеваний позволяет выявлять скрытых носителей врожденных дефектов и, тем самым, контролировать процесс распространения генетических мутаций в популяции.

Примерами таких врожденных аномалий, вызывающих заболевания крупного рогатого скота, являются:

– дефект иммунной системы или дефицит лейкоцитарной адгезии (*BLAD* – Bovine leukocyte adhesion deficiency);

– дефицит фермента уридинмонофосфат-синтазы (*DUMPS* – deficiency of uridine monophosphate synthase). Данные заболевания обусловлены точковыми мутациями, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу. Благодаря отсутствию фенотипических признаков заболевания у гетерозигот наблюдается очень высокая скорость распространения мутаций, что приводит к быстрому накоплению их в популяции и появлению гомозиготных, с фенотипическим проявлением болезни, животных [3–5].

Экономический ущерб в результате распространения таких мутаций приводит к необходимости строгого генетического контроля импортируемого материала.

### Материалы и методы исследования

Объект исследования – быки-производители и племенное ядро селекционного стада крупного рогатого скота племенных предприятий Гомельской, Витебской и Минской областей Республики Беларусь.

Процедура диагностики включает следующие этапы: выделение ДНК; аллел-специфичная амплификация участка ДНК, несущего мутацию; идентификация генотипа с помощью горизонтального и вертикального гель-электрофорезов.

Для анализа в качестве биологических образцов использовалась кровь или сперма исследуемых животных. Выделение ДНК из крови проводили с помощью стандартных наборов (фирма Fermentas, Литва). Выделение ДНК из спермы осуществлялось методом солевой экстракции с некоторыми нашими модификациями [3]. Примерное количество выделенной ДНК составляет 2–3 мкг.

ДНК-диагностику животных по генам *BLAD* и *DUMPS* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции по полиморфизму длин рестриктных фрагментов ДНК (ПЦР/ПДРФ).

Для амплификации фрагмента гена *CD18* (*BLAD*) использовали праймеры [5]:

BL-1: 5'- tga gac cag gtc agg cat tgc gtt ca-3',

BL-2: 5'-ccc cca gct tct tga cgt tga cga cga ggt-3'.

ПЦР проводили в амплификаторе в конечном объеме 25 мкл в следующем режиме: «горячий старт» - 3 мин 93° С. Затем 35 циклов амплификации в режиме: 93° С – 1 мин – денатурация; 62° С – 1 мин – отжиг праймеров; 72° С – 1,5 мин – синтез. Элонгация – 5 мин при 72° С.

Длина амплифицированного фрагмента ДНК составляет 132 пн. В норме он расщепляется рестриктазой *TagI* на два фрагмента длиной 71 и 61 пн. (гомозиготный генотип *TL/TL CD18*) (Табл.1). Мутация в гене *CD18* приводит к исчезновению сайта узнавания для рестриктазы. Продукт рестрикции на электрофореграмме визуализируется одной яркой полосой длиной 132 пн (гомозиготный генотип *BL/BL CD18*). У особи с гетерозиготным генотипом *TL/BL* присутствуют два аллеля – нормальный (*TL*-аллель *CD18*) и мутантный (*BL*-аллель *CD18*), и на электрофореграмме гетерозигота *TL/BL CD18* имеет три полосы длиной 132, 71 и 61 пн (Рис. 1).

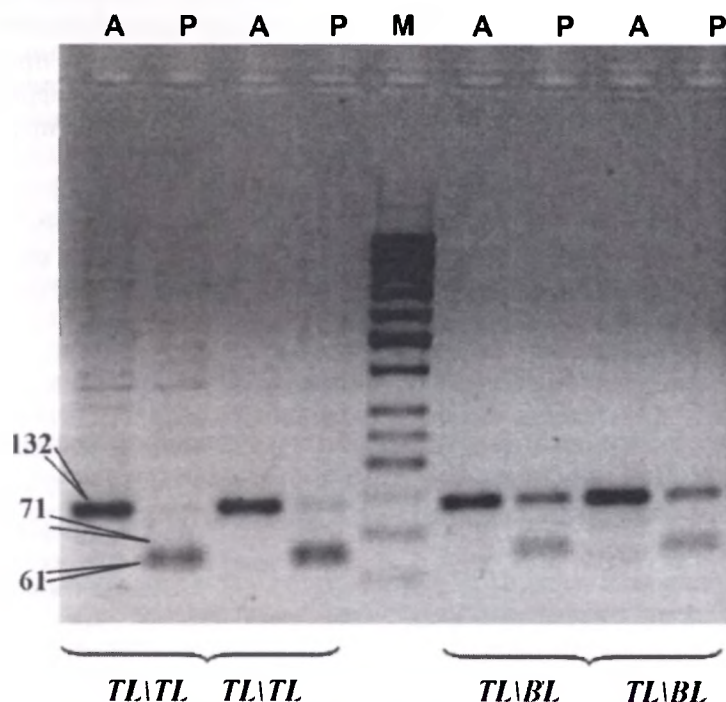


Рис. 1. Фореграмма продуктов амплификации и рестрикции в 2% агарозном геле фрагмента гена *CD18* (*BLAD*).

Помимо «исчезновения» сайта узнавания для определенных рестриктаз, в некоторых случаях вследствие мутации, в гене может возникнуть дополнительный сайт. Молекулярной основой *BLAD* является точковая замена (аденин-гуанин) в положении 383 кДНК *CD18*,

что приводит к аминокислотной замене в молекуле белка (вместо аспарагиновой кислоты синтезируется глицин). Такая точковая мутация приводит к исчезновению сайта рестрикции для *TagI* и появлению дополнительного сайта для *HaeIII* [3,5,6] (Табл. 1).

Таблица 1

**Схема определения генотипа крупного рогатого скота по точковой мутации в гене *CD18 (BLAD)* после гидролиза амплификата эндонуклеазами *TagI* и *HaeIII* по длине рестрикционных фрагментов**

Генотип <i>CD18 (BLAD)</i>	Длина фрагментов после рестрикции рестриктазами (пн)	
	<i>TagI</i>	<i>HaeIII</i>
<i>TL/TL</i> (гомозиготный генотип), здоровое животное	71, 61	87, 45
<i>TL/BL</i> (гетерозиготный генотип), скрытый носитель мутантного <i>BLAD</i> -аллеля	132, 71, 61	87, 68, 45, 19
<i>BL/BL</i> (гомозиготный генотип), больное животное	132	68, 45, 19

Рестрикционный анализ амплифицированного продукта, содержащего участок с нуклеотидной заменой, позволяет различать животных с нормальным генотипом и носителей мутантного *BLAD*-аллеля.

Для ДНК-диагностики мутации гена *DUMPS* амплификацию проводили с помощью олигонуклеотидных праймеров следующего состава [7]

UMPS L 5' gcaaatggctgaagaacattctg -3'

UMPS R 5' gcttctaactgaactcctcgagt-3'

В результате амплифицируется фрагмент гена уридинмонофосфат-синтазы длиной 108 п.н. Продукт амплификации подвергался рестрикции с помощью фермента *AvaI*, разрезающей ДНК по схеме:

5'...C ↓Pu C G Pu G...3'  
3'...G Pu G C Pu ↑C...5'

В амплифицируемом участке ДНК находятся два сайта узнавания для эндонуклеазы *AvaI*. Размер амплификата составляет 108 bp. В случае разрезания продукта амплификации рестриктазой на фрагменты 53, 36 и 19 bp, образец диагностируется как гомозиготный *TD/TD DUMPS*-генотип (здоровое животное). Если в результате рестрикции образуются фрагменты 89, 53, 36, 19 bp, животное диагностируется как гетерозиготный *TD/DP DUMPS*-генотип (скрытый носитель мутации) (Табл 2).

Таблица 2

**Схема определения генотипа по точковой мутации в гене уридинмонофосфат-синтазы (*DUMPS*) по длине рестрикционных фрагментов**

Генотип по гену <i>DUMPS</i>	Длина фрагментов после рестрикции эндонуклеазой <i>AvaI</i> (bp)
<i>TD/TD</i> (гомозиготный генотип здорового животного)	53, 36, 19
<i>TD/DP</i> (скрытый носитель мутации <i>DUMPS</i> )	89, 53, 36, 19
<i>DP/DP</i> (гомозиготный генотип больного животного)	89, 19

Оценку результатов амплификации и рестрикции проводили с помощью горизонтального (2 % агарозный гель) и вертикального (12 % акриламидный гель) электрофорезов.

## Результаты и обсуждение

### 1. ДНК-диагностика наследственного заболевания крупного рогатого скота, обусловленного точковой мутацией в гене *CD18* (врожденный иммунодефицит)

Врожденные иммунные дефициты возникают вследствие генетически детерминированной неспособности организма животного реализовать иммунный ответ. Они, как правило, связаны с наследственно обусловленной неспособностью к полноценному иммунному ответу. В организме таких животных возникают морфологические функциональные расстройства клеточного и гуморального иммунитета на различных этапах развития популяций Т- и В-лимфоцитов, макро- и микрофагов, образования иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента [8].

*BLAD* – это болезнь, связанная с дефектом иммунной системы крупного рогатого скота. Молекулярной основой *BLAD* является точковая замена (аденин-гуанин) в положении 383 кДНК *CD18*, которая приводит к аминокислотной замене в молекуле белка (вместо аспарагиновой кислоты синтезируется глицин) [5-8]. В результате точковой мутации гена *CD18* нарушается вся цепочка экспрессии β-интегрина, поверхностного белка нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) и, как результат этого, лейкоциты теряют активность и неспособны выполнять защитную фагоцитарную функцию. Нарушается процесс диапедеза, т.е. блокируется способность лейкоцитов проникать через кровеносные капилляры и двигаться с кровотоком к очагу инфекции. Эти нарушения способствуют развитию иммунодефицитного состояния животного, при котором особь погибает от любой инфекции.

Проявление иммунодефицита или *BLAD*-синдрома:

Животные с мутантным аллелем (гетерозиготный генотип *TL/BL*) – здоровые, но являются скрытыми носителями мутации.

Болезнь фенотипически проявляется только у гомозиготных по мутантному гену

особей (рецессивный гомозиготный генотип *BL/BL*).

Больные животные имеют замедленный рост, тусклую взъерошенную шерсть, язвы в ротовой полости, шаткость зубов, а из-за низкой резистентности и нарушения иммунитета телята гибнут в 2-7 месячном возрасте от инфекционных болезней (диарея, пневмония и др.) [5, 6, 8].

Впервые это заболевание, сопровождающееся большой потерей телят от инфекций, обнаружили при исследовании прямых потомков знаменитых американских быков – родоначальников голштинской породы: Осборндэйла Айвенго, Карлин М. Айвенго Белл, Пайсент Айвенго Стар. В США в 1992 г. носителями *BLAD*-синдрома было 15,6 % быков и 6 % маточного поголовья, а экономический ущерб оценен в 5 млн. долларов [5]. Интересно, что Япония буквально за 4 года (1992-1996 гг.) после проведения ДНК-диагностики иммунодефицита снизила частоту встречаемости мутации *BLAD* с 13,4 до 0,31 % [2]. В Россию и Украину *BLAD* был завезен с потомками его внука – Айвенго Белла [1,3,4]. В Беларуси развернута крупномасштабная работа по генетическому улучшению белорусской черно-пестрой породы скота. Животноводство республики интенсивно развивается, применяя методы искусственного осеменения, максимально используя при этом лучших быков голштинской породы, ввозимых из-за рубежа. Поэтому несомненно, что ситуацию по распространению мутации *BLAD* и в Беларуси следует держать под контролем.

Анализ генетической структуры популяций черно-пестрой породы крупного рогатого скота по гену *CD18* показал, что частота встречаемости мутантного аллеля *CD18<sup>BL</sup>* составляет 0.03 (Табл.3). Выявлены носители мутации, несущие дефектный аллель в гетерозиготном состоянии (*TL/BL*). Процент гетерозиготных генотипов *TL/BL* гена *CD18* составил 6,61 % (Табл.3).

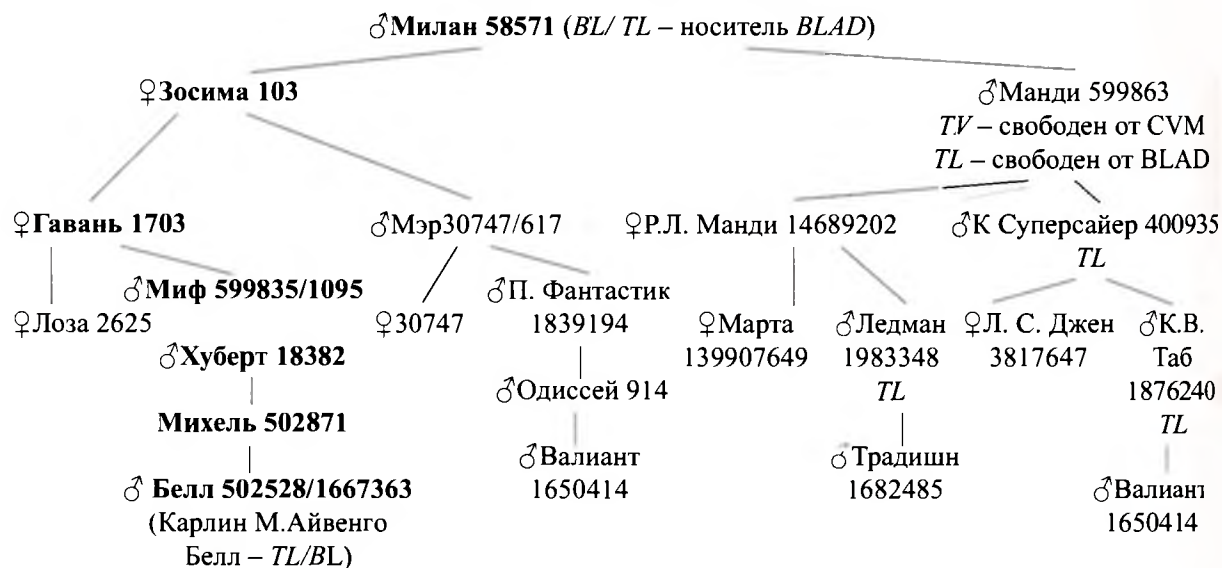
Таблица 3

**Анализ генетической структуры популяций черно-пестрой породы крупного рогатого скота в Беларуси по гену *CD18 (BLAD)***

Принадлежность	Количество особей (n)	Частота встречаемости				
		генотипов, %			аллелей ± ошибка	
		<i>TL/TL</i>	<i>TL/BL</i>	<i>BL/BL</i>	<i>TL</i>	<i>BL</i>
РСУП «Витебск племпредприятие»	117	99,15	0,85	–	0,99±0,011	0,01±0,011
РСУП «Минское племпредприятие»	87	97,7	2,3	–	0,99±0,006	0,01±0,006
РУП «Гомельплемпредприятие»	89	97,75	2,25	–	0,99±0,011	0,01±0,011
ЗАО «Липовцы» Витебского района	120	95,84	4,16	–	0,98±0,013	0,02±0,013
СПК «Калиновый Лог» Талочинского района	20	65,0	35,0	–	0,83±0,085	0,17±0,085
ГУСП «Племзавод «Мухавец» Брестского района	80	96,25	3,75	–	0,98±0,015	0,02±0,015
РУСП «Племенной завод Красная звезда» ♀	39	97,44	2,56	–	0,99±0,018	0,01±0,018
СПК «Снов» Минское племпредприятие	206	98,05	1,95	–	0,99±0,007	0,01±0,007
среднее	758	93,39	6,61		0,97	0,03

В результате проведенных нами молекулярно-генетических исследований быков-производителей РУСП «Несвижский филиал Минского племпредприятия» выявлен один из носителей мутации *BLAD*. Это бык «Милан»

отечественной черно-пестрой породы. Прослежена родословная быка «Милана», ведущего свое происхождение от знаменитого предка Карлин М. Айвенго Белл – носителя мутации *BLAD* (Рис. 2).



**Рис. 2.** Генеологическая схема передачи аллеля *BLAD* быку Милану от знаменитого американского предка Карлин М. Айвенго Белл (генотип *TL/BL*).

В Витебском племпредприятии диагностирован скрытый носитель мутации *BLAD* – бык «Ребус». Это представитель линии Монтвик Чифтейна.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что нетель, доставленная из Венгрии и ее приплод в количестве 2-х телят, а также молодняк от быка «Ребуса» унаследовали мутацию *BLAD* в гене *CD18* (гетерозиготный генотип *TL/BL*).

При исследовании иммунологических показателей крови носителей мутации *BLAD* отклонений не установлено, что подтверждает данные о том, что фенотипически болезнь проявляется только у гомозиготных по мутантному гену особей (рецессивный гомозиготный генотип *BL/BL*).

В СПК «Калиновый Лог» из 20-ти телят, рожденных от быка «Ребуса» у 7-ми диагностировали мутацию *BLAD*. Также было установлено большое непроизводительное выбытие телят от быка «Ребуса» в раннем возрасте. Падеж телят произошел по причине врожденного иммунодефицита, обусловленного гомозиготным генотипом *BL/BL*, которые элиминированы естественным отбором. Поскольку животные с гетерозиготным генотипом *TL/BL* являются скрытыми носителями мутации, необходимо индивидуально подходить к их использованию, а именно, при подборе родительских пар исключить возможность получения рецессивных *BL/BL* – гомозигот.

Анализ генеалогической схемы линии Карлин М. Айвенго Белл показал, что современные потомки, в родословной которых присутствуют линии Лаусон, Вендег, Самуэл, должны обязательно подвергаться ДНК-диагностике на носительство мутации *BLAD*.

## 2. ДНК-диагностика дефицита фермента уридинмонофосфат-синтазы (*DUMPS*) крупного рогатого скота, обуславливающего раннюю abortируемость эмбрионов у крупного рогатого скота

Недостаточность уридинмонофосфатсинтазы и связанное с нею наследственное заболевание оротовая ацидоурия – описано у человека. Дефицит уридинмонофосфат-синтазы проявляется и у крупного рогатого скота (*DUMPS*). Эта аномалия была обнаружена у черно-пестрого и красно-пестрого голштинского

скота в США и Европе. Уридинмонофосфат-синтаза (*UMPS*) контролирует превращение уротата в уридинмонофосфат, который необходим для биосинтеза пиримидинов [9-10]. Работами ученых института биохимии Северной Каролины, изучавшими оротовую ацидоурию, было доказано, что заболевание обусловлено изменением в структуре белка уридинмонофосфат-синтазы [10,11].

Причиной заболевания является точковая мутация (замена цитозина на тимин), возникшая в 405 кодоне кодирующей части гена уридинмонофосфат-синтазы. Ген локализован на первой хромосоме: 1 q34-36. Мутация ведет к появлению вместо смыслового – стоп-кодона. Точка мутации обозначена как R405Stop [9]. Данная мутация нарушает цикл синтеза пиримидиновых оснований, которые являются неотъемлемым компонентом для синтеза нуклеозидфосфатов. Так как в молоке лактирующих коров, гетерозиготных по *DUMPS*, наблюдается повышенное содержание оротата, то можно предположить, что данная мутация вызывает нарушение декарбоксилазной функции [10].

Болезнь дефицита фермента уридинмонофосфат-синтазы фенотипически проявляется у рецессивных гомозигот (*DP/DP-DUMPS*). Этот генетический дефект вызывает летальность эмбрионов на ранней стадии развития. У гетерозигот на 50% наблюдается снижение ферментной активности *UMPS* в крови и повышение содержания уротата в молоке. Выявлено, что гетерозиготные коровы имеют более длинный межжотельный период [11].

В 1992 году группа ученых под руководством Шанкса исследовала потомков элитного быка Skokie Sensation Ned («Нед») – высокопродуктивного представителя голштинской породы, у которого впервые была обнаружена мутация *DUMPS*. Было установлено, что потомки «Неда» являются носителями данной мутации. [7,8].

Швенгером в 1994 г. был предложен метод обнаружения рецессивных гомозигот у эмбрионов, получаемых *in vitro* [11]. В ряде стран в родословных быков указываются результаты исследований на носительство мутации *DUMPS*.

Учеными США проведен анализ уровня фермента *UMPS* у 85-ти коров – дочерей 7-ми бы-

ков голштинской породы, у которых была обнаружена частичная недостаточность данного фермента. Активность UMPS в эритроцитах 43-х дочерей была в норме, у остальных 42-х коров она составляла половину нормы. Предполагается, что дефицит UMPS может приводить к торможению роста скота. Частота аномальных животных у голштинского скота составила 2,34 % [12] Среди 287-ми наиболее интенсивно используемых быков в США и Европе – четыре были носителями мутации (13,14).

Начиная с конца 90-ых годов, исследования по выявлению генетических мутаций, в том числе и *DUMPS*, ведутся по всей Европе. В скрытой форме данное заболевание достаточно быстро распространяется среди животных голштинского и черно-пестрого скота, разводимых в Европе, где частота мутации достигала более 2-х процентов [11-13]. В резуль-

тате проведения молекулярно-генетических исследований, позволяющих контролировать распространение мутантных аллелей гена UMPS, численность скрытых носителей мутации снижена до 1 % [12,13]. В Европе продолжают работы по диагностике мутации *DUMPS* [8]. Кроме того, учеными активно исследуется вероятность связи дефицита фермента уридинмонофосфат-синтазы с другими заболеваниями, в частности с иммунодефицитом (BLAD), а так же с признаками молочной продуктивности скота [13-14].

Нами проведена ДНК-диагностика 428 животных, принадлежащих Витебскому и Минскому племпредприятиям на носительство мутации *DUMPS*.

Результаты исследования по выявлению носителей мутации *DUMPS* представлены в таблице 4.

Таблица 4

#### Генетическая структура черно-пестрой породы крупного рогатого скота по мутации *DUMPS*, детерминирующей раннюю abortируемость эмбрионов

Кол-во особей (n)	Частота встречаемости генотипов, %			Частота встречаемости аллелей	
	<i>TD/TD</i> (гомозиготный генотип – здоровое животное)	<i>TD/DP</i> (гетерозиготный генотип – скрытый носитель мутации)	<i>DP/DP</i> (гомозиготный генотип – больное животное)	<i>TD</i>	<i>DP</i>
428	98,4	1,6	0	0,99±0,005	0,01±0,005

Среди исследованных животных выявлено 1,6 % гетерозиготных генотипов, несущих мутантный аллель *DP-DUMPS*. Скрытые носители мутации выявлены у коров из различных хозяйств Беларуси. Это доказывает необходимость проведения ДНК-диагностики

дефицита фермента уридинмонофосфатсинтазы, так как мутация *DUMPS* вызывает у стельных коров гибель эмбрионов на ранних стадиях развития, что несомненно наносит прямой экономический ущерб животноводству республики.

#### Заключение

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа выявлены животные – скрытые носители мутации в гене *CD18* (гетерозиготный генотип *TL/BL*) и особи – носители мутации *DUMPS* (гетерозиготный генотип *TD/DP*).

Необходимо отметить важность проведения скрининговых работ, направленных на выявление генетических дефектов. ДНК-

диагностика крупного рогатого скота по выявлению скрытых носителей иммунодефицита (*BLAD*-синдром) и дефицита фермента уридинмонофосфатсинтазы (*DUMPS*), приводящего к ранней abortируемости эмбрионов в племенном поголовье, позволит контролировать распространение данных мутаций и снизить наносимый ими существенный экономический ущерб.

В противном случае это может привести к увеличению частоты мутантных аллелей в популяции. Бесконтрольное использование племенного

поголовья крупного рогатого скота в селекционных программах представляется нам небезопасным и экономически неоправданным.

### Список использованных источников

1. ДНК-технологии и биоинформатика в решении проблем биотехнологий млекопитающих / В.И. Глазко [и др.]; Белоцерковский гос. аграрный ун-т; под общ. ред. В.И. Глазко. Белая Церковь, 2001. – 488 с.
2. Nagata, H. Prevalence and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) in Holstein-Friesian cattle in Japan / H. Nagata [et al.] // J. Vet. Med. Sci. – 1997. – Vol. 59. – P. 233–238.
3. Калашникова, Л.А. ДНК-технология оценки сельскохозяйственных животных / Л.А. Калашникова, И.М. Дунин, В.И. Глазко. – Москва: ВНИИплем, 1999. – 148 с.
4. Эрнст, Л.К. Биологические проблемы животноводства в XXI веке / Эрнст Л.К., Зиновьева Н.А. – Москва: РАСХН, 2008. – 508 с.
5. Shuster, D.E. Identification and prevalence of genetic defect that causes leukocytes adhesion deficiency in Holstein cattle / D.E. Shuster [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 9225–9229.
6. Norouzy, A. Identification of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Holstein and brown Swiss bulls in Iran / A. Norouzy [et al.] // Генетика – 2005. – том. 41, № 12. С. 1697–1701.
7. Nagahata, H. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A Review / H. Nagahata // Journal of Veterinary Medical Science. – 2004. – Vol. 66, № 12. – P. 1475–14.
8. Bernadina, W.E. Leukocyte adhesion deficiency in a Dutch Holstein calf: a case with clear-cut family history/ Bernadina, W.E. [et al.] // Vet Immunol Immunopathol. – 1993. Vol. 37. – P. 295–308.
9. Robinson, J. Consequences of UMP synthase deficiency in cattle // J. Robinson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA Applied biology. – 1983. – Vol. 80. – P. 321–323.
10. Shanks, R.D. Relationship between genetic merit of Holstein bulls and deficiency of uridine-5'-monophosphate synthase / R.D. Shanks [et al.] // J Dairy Sci. – 1992. – Vol. 75, № 7. – P. 2023–2029.
11. Schwenger, B. DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene/ B. Schwenger [et al.] // Genomics. – 1993 – Vol. 16. – P. 241–244.
12. Kaminski, S. No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle. / S. Kaminski [et al.] // J. Appl Genet. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 395–397.
13. Rahimi, G. Genotyping BLAD, DUMPS and kappa -CSN loci in Holstein young bulls of the National Animal Breeding Center of Iran. Pakistan / G. Rahimi [et al.] // Journal-of-Biological-Sciences. – 2006. – Vol. 9, № 7. – P. 1389–1392.
14. Ghanem, M.E. Deficiency of uridine monophosphate synthase (DUMPS) and X-chromosome deletion in fetal mummification in cattle / M.E. Ghanem [et al.] // Animal-reproduction-science. – 2006. – Jan; Vol. 91, № 1–2. – P. 45–54.

Дата поступления статьи 4 декабря 2008 г.