

УДК 636.082.12: 575.1/.2:599.9
DOI 10.19110/1994-5655-2021-1-45-58

**В.С. МАТЮКОВ, В.Г. ЗАЙНУЛЛИН,
Я.А. ЖАРИКОВ, Л.А. КАНЕВА**

ЭЛЕМЕНТАРНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ПОЛИГЕННЫМИ ПРИЗНАКАМИ В ПОПУЛЯЦИИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

*Институт агробιοтехнологий
и.м. А.В. Журавского ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
г. Сыктывкар*

nipti38@mail.ru

**V.S. MATYUKOV, V.G. ZAINULLIN,
YA.A. ZHARIKOV, L.A. KANEVA**

ELEMENTARY ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF GENETIC MARKERS WITH POLYGENIC TRAITS IN THE CATTLE POPULATION

*A.V. Zhuravsky Institute of Agrobiotechnologies,
Federal Research Centre Komi Science Centre,
Ural Branch, RAS,
Syktivkar*

Аннотация

Обсуждаются результаты использования генетических маркеров первого и второго типов в селекции сельскохозяйственных животных и ветеринарии. Для повышения их определённости предложен комплексный популяционно-гибридологический подход к анализу взаимосвязей между маркерами и селекционными признаками. Эффективность данного подхода продемонстрирована на примере изучения взаимосвязи генетического полиморфизма белков молока с признаками молочной продуктивности в популяции холмогорского крупного рогатого скота.

Ключевые слова:

полиморфизм, ассоциации, генетические маркеры, геномная оценка, неравновесие сцепления, эколого-генетический гомеостаз

Abstract

The results of the use of genetic markers of the first and second types in the breeding of farm animals and veterinary medicine are reviewed. The results of the study of relationships between mendelating candidate genes and markers with alleles of complex traits are contradictory. To increase the effectiveness of research, a comprehensive population-hybridological approach to the analysis of relationships of the first type markers with breeding traits is proposed. The effectiveness of this approach is demonstrated by studying the relationship between milk protein polymorphism and the signs of milk productivity in the population of Kholmogorsky cattle.

According to β -Cn (CSN2), the association of the β -Cn^A₂ allele with increased milk productivity of cows was established at the population level. The genetic determination of the identified association was confirmed by family (segregation) and twin analysis.

No associations were found for β -Lg (LGB) at the level of the population as a whole and for subpopulations stratified by breeding status. The relationships of β -lactoglobulin polymorphism with milk yield in the samples representing individual breeding plants turned out to be multidirectional, but statistically significant in five cases out of five at a significance level of $P < 0.05$. In the herds of the two leading breeding plants, the "marker effects" remained unchanged by sign for several generations. With perfect similarity in the frequencies of the β -Lg genes, opposite associations were observed in these breeding plant herds. In the offspring of heterozygous producers from the analyzing crosses between the mendelating genes and the quantitative trait polygenes, the associations characteristic of the populations from which the heterozygotes originated were preserved in the direction. The level of selection differentiation of marker alleles depended on the level of average milk productivity of the herd. The paper discusses the influence of environmental and genetic factors on the formation of associations.

It is concluded that it is impossible to focus research on obtaining "average" effects of genes in "average" conditions, abstracted from specific genotypic and environmental situations of their manifestation. The solution to this problem is to improve the research ideology, which is currently limited to the registration of reliable associations of markers with polygenic quantitative traits in retrospective reference samples, followed by extrapolation of the results obtained to genetically different populations located in other environmental conditions.

Введение

Генетические маркеры нашли широкое применение в современной селекционной практике [1–3]. В скотоводстве с использованием молекулярно-генетических процедур практикуется выявление генов, обуславливающих многие наследственные заболевания (иммунодефицит – BLAD, синдром недостаточности энзим-системы – DUMPS, комплексный порок позвоночника – CVM, айрширский гаплотип – AH1 и др. [4]).

С открытием полиморфизма фрагментов ДНК, а затем однонуклеотидного полиморфизма ДНК (SNP) появилась возможность высокоплотного маркирования генома и изучения ассоциаций большого числа SNP-маркеров с количественными и качественными признаками. Были разработаны подходы, обеспечившие внедрение в селекцию геномных методов прогноза племенной ценности [5 – 9].

Разработка и внедрение технологии геномной селекции (GS) считается одним из выдающихся научных и практических достижений начала XXI в. Серьёзным преимуществом геномной оценки является сокращение времени для получения прогноза племенной ценности и его сравнительно высокая точность [10 – 14]. Наряду с геномной оценкой до сих пор не потеряли актуальности поиски на уровне популяции ассоциаций полиморфизма отдельных менделирующих структурных генов со сложными признаками. Технологически такие работы опираются на молекулярно-генетические исследования ДНК (структурных генов-кандидатов или маркеров второго типа), но идеологически они часто повторяют ранее проведенные исследования с использованием маркеров первого типа, выполненные, как правило, на более многочисленных выборках. Основным недостатком этих исследований является, на наш взгляд, недостаточная доказательная база генетической детерминации выявленных ассоциаций, как следствие, противоречивость полученных результатов.

В статье рассматриваются результаты исследования ассоциаций маркеров первого и второго типов с полигенными количественными признаками у крупного рогатого скота и возможность повышения их информативности путём одновременной

In animal breeding (for example, with plant selection), it is necessary to develop a theory of the ecological and genetic organization of a quantitative trait, since the structure and relative contribution of genes to the manifestation of a trait can change depending on variations in environmental conditions.

Keywords:

polymorphism, associations, genetic markers, genomic assessment, linkage disequilibrium, ecological and genetic homeostasis

оценки ассоциаций между маркерами и полигенами в популяции, в отдельных стадах, семейным (сегрегационным) и близнецовым анализами. Обсуждается влияние экологических и генетических факторов на величину и лабильность ассоциаций.

Материал и методика

Объектом изучения служило поголовье чистопородного холмогорского скота в хозяйствах Архангельской и Московской областей, республик Коми и Карелии. Исследование проведено в период с 1968 по 2005 гг.

Характеристика холмогорского скота по генетическим вариантам белков молока и частотам генов, контролирующим их полиморфизм, дана на основании исследования 3 863 индивидуальных образцов молока коров, принадлежащих хозяйствам различного племенного и производственного профиля. Электрофоретическое исследование белков молока в щелочной системе буферов провели по Шмидту, в кислой – по Ашаффенбургу в нашей модификации [15]. Возможные технические ошибки исключили двойным типированием белков в индивидуальных пробах молока и чтением фореграмм. Генотип быков по полиморфным локусам белков молока установили путём сравнения генотипов их дочерей с генотипами матерей. Животных с некорректными родословными выявили и исключили по результатам экспертизы родословной по полиморфным системам крови.

Детерминацию ассоциаций полиморфизма белков с молочной продуктивностью коров изучали, используя одновременно популяционный, гибридологический и близнецовый методы, идеи которых изложены в работе [16]. Неравновесие по сцеплению аллелей определили по коэффициенту неравновесия [17, 18] в нашей модификации [19]. Статистическую обработку данных провели по общепринятым алгоритмам [20 – 22] с использованием пакета «Анализ данных» Excel.

Результаты и обсуждение

У чистопородного холмогорского скота полиморфизм β -казеина детерминирован тремя аллелями с частотами встречаемости β -Cn^A₁ – 0,368±0,0076, β -Cn^A₂ – 0,497±0,0078, β -Cn^B – 0,136±0,0056;

æ-казеина соответственно $\beta\text{-Cn}^A - 0,689 \pm 0,0061$, $\beta\text{-Cn}^B - 0,311 \pm 0,0061$. Полиморфизм β -лактоглобулина контролируется двумя аллелями $\beta\text{-Lg}^A$ и $\beta\text{-Lg}^B$ с частотой встречаемости соответственно $0,237 \pm 0,0048$ и $0,763 \pm 0,0048$.

Проверка генетического равновесия популяции показала соответствие фактического распределения генотипов по $\beta\text{-Cn}$ и $\beta\text{-Lg}$ ожидаемому по Харди-Вайнбергу. Оценка однородности данных с помощью критерия χ^2 при группировке хозяйств по трём примерно равным по численности категориям: племенные заводы, хозяйства племенного значения (репродукторы) и товарные позволила по всем локусам отвергнуть предположение о гетерогенности данных.

В целом по исследованной выборке установили ассоциацию полиморфизма $\beta\text{-Cn}$ с удоем коров за первую лактацию. В заводской популяции холмогорского скота преимущество по удою имели животные с генотипом $\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$ (табл. 1). Влияние фактора (различие по генотипу) при сравнении гомозигот $\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$ с $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1}$ и $\beta\text{-Cn}^{A_1 B}$ было достоверно ($P < 0,001$), с $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$ ($P < 0,01$). В репродукторах и товарных хозяйствах по направлению взаимосвязи между типами $\beta\text{-Cn}$ и молочной продуктивностью сохранились, но дифференциация генотипов по удою была значительно ниже.

Так, по племенным заводам разница лучшего генотипа относительно удою худшего составила в среднем 13,7%. Гетерозигота $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$ недостоверно уступала по удою $\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$ и превосходила $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1}$ в среднем на 10,0%, $\beta\text{-Cn}^{A_1 B} - 7,5\%$ с достоверностью $P < 0,01$. В хозяйствах племенного значения (репродукторы) разница между наиболее и наименее продуктивными генотипами была ниже и в среднем не превышала 9,0%. Достоверная разница установлена только между генотипами $\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$ и $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1}$ при уровне значимости $P < 0,01$. П.Ф. Сороковой с соавторами [23] у животных племенного завода «Холмогорский» выявили недостоверное преимущество над другими генотипами самого малочисленного генотипа $\beta\text{-Cn}^{BB}$ при условии разделения авторами β -казеина только на варианты А и В. Эти данные, скорее всего, свидетельствуют в пользу устойчивости во времени выявленных ассоциаций маркера с молочной продуктивностью. В нашем исследовании генотип $\beta\text{-Cn}^{BB}$ при уровне значимости $P < 0,05$ превосходил $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1}$, был равноценен $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$ и недостоверно уступал по удою $\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$.

Другие авторы у разных пород крупного рогатого скота не установили стабильных связей полиморфизма $\beta\text{-Cn}$ с признаками молочной продуктивности [24, 25]. В отличие от наших, эти исследования были выполнены на менее многочисленных выборках и без разделения варианта β -казеина А на A_1 , A_2 . Для сравнения мы пересчитали наши данные, объединив варианты A_1 и A_2 в одну группу. В результате различия фенотипов по удою нивелировались. Поэтому противоречивость данных частично объясняется статистическими причинами и разной разрешающей способностью использованных методов электрофореза для выявления поли-

морфизма. По-видимому, этот вывод можно распространить на показатели многих других исследований, например, на противоречивость данных об ассоциациях групп крови с целевыми признаками, когда для идентификации групп крови использовали разные наборы реагентов.

Одним из способов, с помощью которого анализируется генетическая детерминация ассоциации аллелей менделирующего признака с генетическими детерминантами полигенного признака, служит анализ расщепления признаков в потомстве от анализирующих скрещиваний гетерозиготы с гомозиготой по маркерному локусу. Анализ сегрегации маркерного и количественного признаков в потомстве гетерозигот $\beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$ и $\beta\text{-Cn}^{A_2 B}$ выявил преимущество по молочной продуктивности дочерей, унаследовавших от гетерозиготных родителей аллель $\beta\text{-Cn}^{A_2}$. В потомстве быков-производителей гетерозигот $\beta\text{-Cn}^{A_1 B}$ между дочерьми, унаследовавшими альтернативные гены отцов, разница по удою была недостоверна, а по продукции молочного жира за лактацию они не различались (табл. 1).

В целом результаты гибридологического анализа хорошо согласуются с результатами популяционного. Однако, так же как и в исследовании Неймана с Робертсоном [26], из-за недостаточной численности потомков гетерозигот по статистической достоверности результатов они уступали показателям, полученным с помощью популяционного анализа (табл. 1).

Дисперсионный анализ данных по 12 парам разнояйцовых близнецов, один или оба родителя которых были гетерозиготны по локусу β -казеина, показал, что коэффициент внутриклассовой корреляции по удою в группе конкордантных (сходных) по маркеру близнецов достиг величины $0,789 \pm 0,3926$ ($P < 0,05$), в то время как у дискордантных он составил $0,21 \pm 0,2613$. Разница коэффициентов внутриклассовой корреляции, полученная по выходу молочного жира (кг) за 305 суток первой лактации, была чуть ниже, чем по удою, но и в этом случае степень сходства у конкордантных близнецов была выше, чем в дискордантной группе (табл. 2).

Таким образом, результаты популяционного, гибридологического и близнецового анализов приводят к однозначному выводу о том, что у животных исследованной популяции участки хромосом, маркированные аллелями $\beta\text{-Cn}$ (CSN2), по-видимому, контролируют значительную долю изменчивости молочной продуктивности животных.

Детерминация связей генетических вариантов $\beta\text{-Cn}$ с количественными признаками по типу генетического сцепления имеет и косвенное подтверждение. Доказано, что синтез α_{s1} -, α_{s2} -, β -, α -казеинов, которые составляют около 90% валового молочного белка, контролируют гены тесно сцепленных локусов [27 – 31]. Можно предположить, что эти локусы входят в единый генетический комплекс, контролирующий синтез и других компонентов молока. Возможно, часть генов комплекса, включая гены локусов казеина, входят в одну группу сцепления, функциональный блок сцепленных генов [32].

Таблица 1

Обильномолочность и продукция молочного жира коровами за 305 дней первой лактации в зависимости от их генотипа или наследования аллелей β-Cn, кг

Table 1

High milk yield and production of milk fat by cows for 305 days of first lactation, depending on their genotype or inheritance of β-Cn alleles, kg

Метод анализа, популяция, хозяйства	Сравниваемые генотипы	Разница, кг
Популяционный Племенные заводы Удой, кг	$\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$	-476±99,0***
	$\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1} : \beta\text{-Cn}^{BB}$	-336±152,0*
	$\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_2 A_2}$	-351±95,4***
	$\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_1^B}$	-84±114,6
	$\beta\text{-Cn}^{A_1 A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_2^B}$	-308±110,3**
	$\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2} : \beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$	+125±86,3
	$\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2} : \beta\text{-Cn}^{A_1^B}$	+392±103,8***
	$\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2} : \beta\text{-Cn}^{A_2^B}$	+168±91,1
	$\beta\text{-Cn}^{A_2 A_2} : \beta\text{-Cn}^{BB}$	+140±144,5
	$\beta\text{-Cn}^{BB} : \beta\text{-Cn}^{A_1 A_2}$	+15±142,1
	$\beta\text{-Cn}^{BB} : \beta\text{-Cn}^{A_1^B}$	+252±155,6
$\beta\text{-Cn}^{BB} : \beta\text{-Cn}^{A_2^B}$	+38±152,5	
Гибридологический (сегрегационный), Племенные заводы Удой, кг	Сравниваемые аллели	Разница
	$\beta\text{-Cn}^{A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_2}$	-214,0±142,9
	$\beta\text{-Cn}^{A_1} : \beta\text{-Cn}^B$	+163,0±254,8
Молочный жир, кг	$\beta\text{-Cn}^{A_2} : \beta\text{-Cn}^B$	+163,0±106,1
	$\beta\text{-Cn}^{A_1} : \beta\text{-Cn}^{A_2}$	+11,2±5,61*
	$\beta\text{-Cn}^{A_1} : \beta\text{-Cn}^B$	+0,1±8,52
	$\beta\text{-Cn}^{A_2} : \beta\text{-Cn}^B$	+5,1±4,10

Примечание: Здесь и далее достоверность при уровне значимости *P <0,05; ** P <0,01; *** P <0,001.
Note: Here and further, the accuracy at the significance level of *P <0,05; ** P <0,01; *** P <0,001.

Таблица 2

Результаты анализа связи маркерного и количественного признаков у близнецов (двоен)

Table 2

Results of the analysis of the relationship between marker and quantitative signs in twins

Конкордантность двоен по генам β-Cn	Число пар	Внутриклассовая корреляция		F-критерий	
		Удой, кг	Молочный жир, кг	Удой, кг	Молочный жир, кг
Конкордантные	4	0,79*	0,73*	8,5	6,3
Дискордантные	8	0,21	0,18	1,5	1,45
Разница		0,58	0,55	-	-

В популяции холмогорского скота обнаружено нарушение равновесия по дифакториальным генотипам локусов β- и æ-Cn, обусловленное избытком гаплотипов $\beta\text{-Cn}^B \text{æ-Cn}^B$ и недостатком $\beta\text{-Cn}^B \text{æ-Cn}^A$. Достоверного неравновесия по сцеплению аллелей $\beta\text{-Cn}^{A_1}$ и $\beta\text{-Cn}^{A_2}$ с генами æ-Cn не установлено. По отсутствию неравновесия по сцеплению двух из трех аллелей β-Cn с генами æ-Cn и достоверной взаимосвязью с повышенной обильномолочностью $\beta\text{-Cn}^{A_2}$ заключили, что неравновесное сцепление генов, очевидно, захватывает участок хромосомы, включая полиморфные локусы β- и æ-Cn, слабо полиморфный у холмогорского скота $\alpha_{s1}\text{-Cn}$ и локус или группу локусов количественного признака [19]. Позднее это предположение было подтверждено результатами картирования хромосом, из которого следовало, что локусы, контроли-

рующие синтез казеинов, локализованы на шестой хромосоме, 31-33 группе синтении [33]. На генетической карте шестой хромосомы П.М. Кленовицкий с соавторами [34] указали участок локализации генов, контролирующих синтез казеинов в районе 64-100 сМ и положение æ-Cn между $\alpha_{s1}\text{-Cn}$ и β-Cn. При этом на шестой хромосоме именно со стороны β-Cn локализовано подавляющее большинство QTL, влияющих на признаки молочной продуктивности, что служит дополнительным аргументом в пользу полученных нами данных о механизмах детерминации выявленной ассоциации полиморфизма β-казеина с признаками молочной продуктивности. На шестой хромосоме в различных исследованиях локализовали QTL обильномолочности (M), содержания жира в молоке (%F), продукции жира (F) и белка (%P, P) [35]. На основании данных литературы и

собственных исследований М.Г. Смарагдов сделал вывод о том, что, вероятнее всего, на ВТА6 находятся как минимум шесть (или сдвоенных шесть) плейотропных M, P, F, %P, %F – QTL в районах 7, 30–35, 48, 58–60, 75–78, 90–100 сМ, т.е. тесно сцепленные локусы казеинов, по-видимому, не только сами влияют на показатели молочной продуктивности, но и сцеплены (соседствуют на хромосоме) с другими генами, не индифферентными к проявлению признаков молочной продуктивности [35].

Качественно иные результаты были получены при оценке ассоциации полиморфизма β-лактоглобулина с удоем коров (табл. 3).

Существенная зависимость удоя от генотипа коров по β-лактоглобулину установлена во всех пяти обследованных заводских стадах (Архангельская область). В племязаводах «Новая жизнь», «Борец», «Ведлозерский» преимущество по удою име-

ли генотипы β-Lg^{BB}, в племязаводах «Холмогорский» и «Архангельский» – β-Lg^{AB}. В среднем по племенным заводам дифференциация по удою между различными генотипами была незначительной и недостоверной. По исследованной выборке в целом небольшим преимуществом по удою обладал фенотип β-LgB (табл. 3).

В двух ведущих племенных заводах «Холмогорский» и «Новая Жизнь» повторное исследование ассоциаций генотипов по маркерному локусу с обильномолочностью выявило некоторое изменение величины их дифференциации с сохранением прежних рангов, установленных при первом обследовании (табл. 4).

В племенном заводе «Холмогорский» разница между фенотипами несколько увеличилась, в племязаводе «Новая жизнь» – снизилась.

Более детальный анализ продуктивности

Таблица 3

Удой коров за 305 суток первой лактации в зависимости от их фенотипа по β-лактоглобулину

Table 3

Milk yield of cows for 305 days of the first lactation, depending on their β-lactoglobulin phenotype

Хозяйства	Количество хозяйств	Фенотипы β-лактоглобулина						Разница в удое, кг	
		А		AB		B		AB-B	A-B
		n	X ± s ^x	n	X ± s ^x	n	X ± s ^x		
Племенные заводы									
Холмогорский	1	6	3434±315	135	3744±66	412	3593±39	+151*	-159
Архангельский	1	3	4552±422	47	4498±124	84	4104±83	+394*	+448
Новая жизнь	1	1	3903	34	3433±102	132	3748±58	-315*	+155
Борец	1	3	3437±471	63	3279±63	120	3606±42	-327*	-169
Ведлозерский	1	1	3461	22	3353±210	80	3919±102	-566*	-458
В среднем	5	14	3649±220	301	3690±47	828	3711±26	-21	-62
Другие хозяйства									
Репродукторы	8	98	2679±89	569	2621±31	734	2672±26	-51	+7
Товарные	4	59	2037±63	409	2130±49	476	2058±44	+72	-21
В целом	17	171	2781±75	1279	2796±27	2038	2803±21	-7	-22

Таблица 4

Удой коров в зависимости от их фенотипа по β-лактоглобулину, результаты смежных обследований

Table 4

Milk yield of cows depending on their β-lactoglobulin phenotype, results of related examinations

Племязаводы	AB		B		Разница (AB-B)	Уровень значимости	Год обследования	Источник
	n	X ± Sx	N	X ± Sx				
Холмогорский	79	3645±84	247	3500±46	+145	<0,20	1969	[43, 60]
	56	4002±182	165	3833±75	+169	<0,40	1976	
Новая жизнь	34	3433±111	132	3748±62	-315	<0,03	1970	
	–	3582±142	–	3795±58	-213	<0,20*	1975	[45] **

Примечание: * – Рассчитано нами для выборки ≥ 100 вариантов. ** – Авторы не указали численности животных в фенотипических классах.

Note: * – Calculated for a sample of ≥ 100 variants. ** – The authors did not indicate the number of animals in the phenotypic classes.

коров различных возрастных групп показал, что в обоих стадах в восходящих поколениях по направлению сохранялись взаимосвязи между маркером и удоем, характерные для предкового поколения. Если допустить, что выборка гамет реализованных в потомстве гетерозигот репрезентативно представляла уровень гаметического неравновесия в исходной родительской популяции, то результаты анализирующих по маркерному локусу скрещиваний должны были подтвердить выдвинутое предположение.

Действительно, в обоих племенных заводах в скрещиваниях ♀AB x ♂BB дочери наследовали ассоциации маркера с количественным признаком, выявленным в популяциях матерей. В смежных поколениях абсолютная разница между удоем коров разных фенотипов практически не менялась. В реципрокных скрещиваниях характер «эффектов маркера» по знаку также соответствовал родительским популяциям, из которых происходили гетерозиготы. Однако в племязаводе «Холмогорский» различие по удою между разными генотипами было несколько меньше, а в племенном заводе колхоза «Новая жизнь», напротив, в 2,5 раза больше аналогичных показателей прямых скрещиваний. Использование быков из племязаводов в других хозяйствах также выявило дифференциацию альтернативных классов дочерей по удою. Так, в анализирующем скрещивании гетерозиготных по β-Lg быков из племязавода «Холмогорский» с коровами совхоза «Большая Инта» генотипа β-Lg^{BB} взаимосвязь маркера с удоем по направлению соответствовала характерной для «отцовского» стада. Преимущество дочерей, унаследовавших от отцов аллель β-Lg^A над полусестрами, унаследовавшими β-Lg^B, достоверно (P<0.05). Абсолютная разница в удоях составила 602 кг (табл. 5).

Таким образом, у потомства от анализирующих скрещиваний по направлению сохранялись ассоциации между менделирующими генами и полигенами количественного признака, характерными для популяций, из которых происходили гетерозиготы (табл. 5).

Исследованию ассоциаций наследственно-полиморфизма белков молока с хозяйственно-полезными признаками посвящено большое количество работ, которые дали противоречивые результаты. Так, по β-Lg преимущество по удою коров с генотипом β-Lg^{AA} установили [36 – 41]. Другие авторы показали отсутствие каких-либо взаимосвязей [42 – 46]. Преимущество по удою генотипа β-Lg^{BB} в серии исследований показали [47 – 52 и др.]. Л.С. Жебровский, В.Е. Митюшко для черно-пестрого скота выявили тенденцию к более высокой продуктивности животных с генотипом β-Lg^{AA} β-Cn^{AA} æ-Cn^{AA} [24]. Исследуя связи типов β-лактоглобулина с устойчивостью коров к маститу, Ю.М. Кривенцов и др. [48] констатируют устойчивость черно-пестрых коров генотипа β-Lg^{BB}, а W.H. Gjesecke и D.R. Osterhoff [53] – β-Lg^{AB}. П.Е. Поляков с Л.А. Зубаревой [54] пришли к выводу, что на частоту распространения сильного раздражения вымени и субклинического мастита оказывают влияние такие наследственные факторы, как принадлежность коров к определенной экологической группе, семейству, линии. Относительно взаимосвязей других полиморфных белковых систем молока с различными хозяйственно-полезными признаками противоречивость данных также очевидна.

Наше исследование ассоциации полиморфизма β-лактоглобулина с удоем в целом по обследованной популяции холмогорского скота не

Таблица 5

Результаты гибридологического анализа взаимосвязи типов β-Lg с удоем коров (анализирующие скрещивания)

Table 5

Results of the hybridological analysis of the relationship of β-Lg types with the milk yield of cows (analyzing crosses)

Тип скрещивания и происхождение родителей по хозяйствам ♀ x ♂	Число		Расщепление генетических вариантов β-лактоглобулина в потомстве гетерозигот				Разница (A - B)
	отцов	дочерей	A		B		
			n	X ± s _x	n	X ± s _x	
1-AB x 1.2-BB	22	46	24	3802±171	22	3658±181	+144
1-BB, AB x 1-AB	4	59	24	3522±153	35	3348±111	+174
2-AB x 1.2-BB	7	25	12	3492±178	13	3920±143	-428*
1.2-BB, AB x 2-AB	4	22	10	3489±191	12	3659±206	-170
3-AA, BB x 3-AB	12	53	20	2441±134	33	2722±116	-281
3-BB, AB x 1-AB	3	32	17	3202±148	15	2600±231	+602**
4-BB, AB x 1-AB	3	36	17	2574±178	19	2477±234	+97
4-BB, AB x 2-AB	5	71	30	3138±119	41	3238±143	-100
5-BB, AB x 1-AB	10	127	58	3150±104	69	2945±107	+205
5-BB, AB x 2-AB	9	93	40	3226±102	53	3333±121	-107
Средневзвешенные	48	564	252	3205±65	312	3150±65	+55

Примечание: * – Цифрами обозначены шифры хозяйств, племенные заводы: 1 – «Холмогорский», 2 – «Новая жизнь»; 3 – племяхоз «Большая Инта»; 4 – другие хозяйства, 5 – по всем хозяйствам. Уровень значимости разницы * – P_d 0,05 < 0,06; ** P_d 0,02 < 0,05.

Note: * – Numbers indicate the codes of farms, breeding plants: 1 – «Kholmogorsky», 2 – «Novaya Zhizn»; 3 – «Bolshaya Inta»; 4 – other farms, 5 – for all farms. The level of significance of the difference * – P_d 0,05 < 0,06; ** – P_d 0,02 < 0,05.

выявило достоверной связи между полиморфизмом и количественным признаком. Ассоциации маркера с обильномолочностью коров в субпопуляции племенных заводов также не установили (табл. 5).

Однако в выборках, представляющих отдельные племенные заводы, взаимосвязи полиморфизма β -лактоглобулина с удоем оказались существенными в пяти случаях из пяти при уровне значимости $P < 0,05$, но разнонаправленными.

По П.М. Кленовицкому с соавт [34] β -Lg локализован на 11-й хромосоме в позиции 108 сМ. Согласно данным обзора М.Г. Смарагдова [35], рядом в позиции 105 сМ, 83 и 115 сМ локализованы соответственно один QTL обильномолочности и два продукта белка. По сравнению с шестой при почти одинаковом размере 11 хромосома значительно уступает ей в плотности локализации QTL, ответственных за обильномолочность и компонентов молока: по обильномолочности 17 против одного, по продуктивности белка 17 к двум. Видимо, комплексное влияние генного пула хромосом 6 и 11 на продукцию молока и его компонентов кратно отличается не только по величине вклада, но и контролирует проявление разных признаков, поскольку на 11-й хромосоме локализовано семь QTL, ответственных за число соматических клеток и устойчивость к маслиту, а на шестой хромосоме – только один.

Обнаруженное принципиальное различие в проявлении ассоциаций между полиморфизмом β -Cn и β -Lg с селекционными признаками, возможно, объясняется разным аллобалансом хромосом, на которых они расположены, разной теснотой сцепления и эффектов генов, влияющих на проявление количественных признаков. Нельзя исключить также и возможное различие эффектов самих аллелей β -Cn и β -Lg.

Популяция холмогорской породы подразделялась на отдельные, частично изолированные (репродуктивно) заводские стада, которые преимущественно специализировались на разведении определенных генеалогических линий, т. е. происходящих от небольшого числа самцов, нередко связанных между собой родством. Эффективная численность закрытого заводского ядра холмогорской породы была относительно невелика. По-видимому, такая система заводского разведения в пределах отдельных стад способствовала нарушению генетического равновесия по полифакториальным генотипам [19].

Л.А. Животовский ещё в 1976 г. показал, что даже в отсутствии плейотропии и сцепления селекция по маркерным генам возможна [55]. Сопоставление результатов популяционного и гибридологического анализов расщепления маркерных и количественных признаков позволило оценить в популяции в целом и по отдельным стадам дисперсию, обусловленную неравновесным сцеплением генов (гаметическим неравновесием), контролирующим ассоциации маркерных и количественных признаков, которые можно использовать в селекции. Даже в отсутствии сцепления между локусами гаметическое неравновесие маркеров с плюс или минус вари-

антными комбинациями генов, контролирующими молочную продуктивность коров, может обуславливать сохранение родительских комбинаций генов в нескольких поколениях потомков (по крайней мере, более одного). Продолжительность периода восстановления генетического равновесия полигибридной популяции зависит от величины гаметического неравновесия и силы сцепления между локусами [56]. Эту закономерность можно распространить на большинство ассоциаций маркеров с полигенными количественными признаками, исключая автокорреляции вариаций частот маркерных признаков с динамикой признаков продуктивности животных, обусловленной флуктуациями условий среды.

Использованный нами подход представляется эффективным для экспериментального доказательства наличия в популяции, так называемого «сопряженного дрейфа генов» [16], гаметического неравновесия или неравновесия по сцеплению.

В популяции холмогорского скота поток генов был направлен из малочисленной (относительно численности всей породы) заводской популяции (высшей селекционной группы) в хозяйства-репродукторы и далее в товарные стада. Такое направление потока генов способно изменить старые и сформировать в стадах реципиентах новые ассоциации маркеров и количественных признаков, сходные с таковыми в хозяйствах-поставщиках (донорах) племенного материала.

Для проведения внутривидового генетического анализа ассоциаций между признаками пригодны маркеры первого и второго типов. Однако в сравнении с полиморфными кодоминантными системами белков, когда у гетерозиготы одновременно визуализируется проявление продуктов обоих аллелей, группы крови, особенно простых систем, менее удобны для анализа ассоциаций маркера с аллелями целевых признаков. В связи с наличием в этих системах «нулевых» аллелей без предварительного семейного анализа невозможно дифференцировать антигенположительные гомо- и гетерозиготы. Это осложняет генетический анализ взаимосвязей полиморфизма «простых» систем групп крови с количественными признаками. Молекулярно-генетические маркеры для анализа предпочтительнее, поскольку позволяют преодолеть эти сложности так же, как и по генам, контролирующим признаки, фенотипически проявляющиеся у одного из полов (например, белки молока или яйца).

Холмогорская и генетически наиболее изученная голштинская порода, которая её поглотила, различаются по селекционным признакам, таким как: живая масса, молочная продуктивность, долголетие, а также по генетической структуре полиморфных локусов, ответственных за синтез генетических вариантов белков и групп крови. Поэтому «балансы хромосом», количественные эффекты отдельных генов и их комбинаций у этих пород, видимо, существенно различаются и имеют широкую вариабельность значений, а вероятность их обнаружения зависит от величин суммарных эффектов, которые вполне, возможно, породоспецифичны.

Селекция этих пород, скорее всего, может базироваться на разных маркерных генах, сцепленных с разными QTLs. Отсюда вытекает предположение о том, что генофонды данных пород для селекции могут иметь самостоятельное утилитарное значение. В помесных популяциях велика вероятность обнаружения неравновесия по сцеплению между маркерами и маркером с QTL. В практической селекции голштин-холмогорских помесей этим необходимо воспользоваться.

В статье «Метод сигналей» А.С. Серебровский писал: «В каждой хромосоме генов данного признака (например, величины яйца) обыкновенно бывает несколько, различных по силе и по направлению. Отсюда возникает новое качество – баланс хромосомы...» [57]. Это высказано в 30-е гг. прошлого столетия и экспериментально подтверждено у крупного рогатого скота спустя 80 лет по результатам SNP генотипирования критических QTL молочной продуктивности (actual Quantitative Trait Nucleotides – QTN) [58].

Фенотипическое проявление QTLs зависит не только от генетических взаимодействий, но и от модифицирующего влияния среды. Так, аминокислотные различия вариантов β -казеина, вызванные мутациями в локусе β -Cn, затрагивают аминокислоты, частично лимитирующие молочную продукцию. Вариант β -Cn^A₂, который встречается у холмогорского скота с наибольшей частотой [15], отличается от варианта β -Cn^A₁ заменой одного остатка гистидина на пролин [29]. Из 209 аминокислотных остатков на молекулу β -Cn^A₂ приходится 35 остатков пролина и пять гистидина. Следовательно, животному с генотипом β -Cn^A₁^A₁ для синтеза равного количества β -казеина необходимо гистидина на 20% больше, чем генотипу β -Cn^A₂^A₂. Пролин не является лимитирующей аминокислотой. Гистидин относится к аминокислотам, частично лимитирующим молочную продуктивность [59]. Поскольку компоненты молока синтезируются молочной железой на экспорт и β -казеин составляет около 35% валового количества молочного белка [27], можно полагать, что в условиях питания, дефицитных по гистидину, аллели β -Cn^A₁ и β -Cn^A₂, очевидно, приобретают одну селективную ценность, а в условиях оптимального аминокислотного питания – другую. У молочного крупного рогатого скота уровень молочной продуктивности – основной признак, по которому ведётся отбор. Уровень секреции молока косвенно характеризует напряжённость обмена веществ и физиологической нагрузки на организм животного. Поэтому с некоторыми допущениями молочную продуктивность можно принять за признак, влияющий на «комплексную» приспособленность генотипов, которая отражает баланс сил естественного и искусственного отбора. При этом естественный отбор направлен на стабилизацию молочной продуктивности на уровне, достаточном для оптимального воспроизводства популяции в конкретных условиях среды, а искусственная селекция – на обеспечение максимального производства молока.

В заводской популяции холмогорского скота максимальный средний удой получили от гомозигот

β -Cn^A₂^A₂, минимальный – β -Cn^A₁^A₁. Гетерозигота β -Cn^A₁^A₂ занимала не строго промежуточное положение, а уклонялась в сторону наиболее обильного генотипа β -Cn^A₂^A₂. В гетерозиготном сочетании с β -Cn^B преимущество β -Cn^A₂ по отношению к β -Cn^A₁ сохранялось. Но удои соответствующих гетерозигот были выше средней арифметической удоев альтернативных гомозигот (таблицы 1, 3). В данном случае с осторожностью, но можно говорить о межаллельном взаимодействии маркера и сцепленных с ним QTL.

Внутри выборки соотношение удоев отдельных генотипов по локусу β -Cn, вовлечённых в сегрегационный анализ, по группировкам хозяйств в зависимости от уровня средней молочной продуктивности, при сохранении их рангов менялось в зависимости от условий, в которых находились животные. Одной из причин снижения уровня ассоциации между полиморфизмом белков с признаками молочной продуктивности по мере снижения общей питательности хозяйственных рационов является увеличение удельного веса затрат питательных веществ на поддержание жизни организма и снижение их доли на производство продукции.

А.С. Серебровский предупреждал о том, что маркирование ценных аллелей «сигналями» имеет смысл только в том случае, если ценный аллель обладает аддитивным положительным вкладом в признак [57]. Понятно, что если проявление признака увеличивается (уменьшается) за счет взаимодействия аллелей (внутрилокусного или межлокусного), то маркировать такие аллели вряд ли имеет смысл.

Исследованиями последних лет показано, что контроль наследственной изменчивости полигенных количественных признаков генами с сильными эффектами варьирует в широких пределах. Остальная наследственная изменчивость контролируется генами с малыми и средними эффектами. Поэтому выявленные взаимосвязи SNP генотипов с количественными признаками не могут быть универсальным инструментом для прогноза генетического потенциала продуктивности животных, не связанных общим родством и половой принадлежностью [10 – 14]. Флуктуации «эффектов маркеров», как и многочисленные данные о низкой повторяемости традиционных оценок племенной ценности быков по молочной продуктивности дочерей, лактировавших в разных условиях и в разное время, в значительной степени объясняются изменчивостью, обусловленной взаимодействиями генотип–среда [60 – 63]. Скорее всего, важнейшие биологические процессы у млекопитающих, ассоциированные с полиморфизмом генов-маркеров, не являются постоянными, а зависят от общего метаболизма, иммунитета и нейрогуморальной регуляции процессов жизнеобеспечения организма [12]. Ассоциации маркеров с QT-локусами указывают лишь на гаметическое неравновесие (неравновесие по сцеплению), которое может быть обусловлено не только физическим сцеплением, но и другими причинами [64]. Это нужно учитывать при планировании маркер зависимой селекции.

Заключение

Для повышения определённости результатов исследования взаимосвязей менделирующих генов-кандидатов и маркеров с аллелями сложных признаков необходимо использовать комплексный популяционно-гибридологический подход к их анализу. В проведенном исследовании на уровне субпопуляции племенных заводов у чистопородного холмогорского скота установили устойчивую достоверную ассоциацию аллеля β -Cn^A₂ с повышенной молочной продуктивностью коров. Генетическая детерминация выявленной ассоциации подтверждена семейным (сегрегационным) и близнецовым анализами.

По β -Lg на уровне популяции в целом и стратифицированных по племенному статусу в субпопуляциях достоверных ассоциаций не установили. В выборках, представляющих отдельные племенные заводы, взаимосвязи полиморфизма β -лактоглобулина с удоем оказались разнонаправленными, но статистически существенными в пяти случаях из пяти при уровне значимости $P < 0,05$. В стадах двух ведущих племенных заводов «эффекты маркеров» оставались неизменными по знаку на протяжении нескольких поколений. При высоком сходстве этих заводских стад по частотам генов β -Lg наблюдались противоположные по направлению ассоциации между аллелями β -Lg и обильномолочностью коров. В потомстве гетерозиготных производителей от анализирующих скрещиваний по направлению сохранялись ассоциации, характерные для популяций, из которых происходили гетерозиготы. Уровень селекционной дифференциации маркерных аллелей зависел от уровня средней молочной продуктивности стад. Следовательно, некорректно ориентировать исследование на получение «усреднённых» эффектов генов в «усреднённых» условиях, независимо от конкретных генотипических и экологических ситуаций. Решение данной проблемы видится в совершенствовании идеологии исследований, которая ограничивается пока регистрацией достоверных ассоциаций маркеров с полигенными количественными признаками в ретроспективных референтных выборках с последующей экстраполяцией полученных результатов на генетически иные популяции, находящиеся в других экологических условиях.

Поэтому в селекции животных (по примеру с селекцией растений) необходима разработка теории эколого-генетической организации количественного признака, поскольку в зависимости от вариаций условий среды могут меняться структура и относительный вклад генов в проявление признака [65, 66]. Для нашей страны с её богатым разнообразием природно-климатических, экономических и хозяйственных условий этот вопрос имеет первостепенное значение.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 0412-2019-0051, рег. № НИОКТР АААА-А20-120022790009-4.

Литература

1. Селекционно-генетические методы и программы выведения новых линий и создание конкурентоспособных кроссов яичных и мясных кур / Под ред. И.Л. Гальперн. С.-Петербург: Пушкин. Павел “ВОГ”, 2010. 164 с.
2. Зиновьева Н.А., Кленовицкий П.М., Гладырь Е.А., Никишов А.А. Современные методы генетического контроля селекционных процессов и сертификации племенного материала в животноводстве. М.: РУДН, 2008. 329 с.
3. Брем Г., Кройслих Х., Штранцингер Г. Экспериментальная генетика в животноводстве: основы методов в биотехнологии. М.: Россельхозакадемия, 1996. 326 с.
4. Cole J.B., Van Raden P.M. Use of haplotypes to estimate Mendelian sampling effects and selection limits // J. of Anim. Breed. and Genet. 2011. Vol. 128. P. 446–455.
5. Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L., Legarra A., et al. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score // Journal of Dairy Science. 2010. Vol. 93. №2. P. 743–752.
6. Legarra A., Ducrocq V. Computational strategies for national integration of phenotypic, genomic, and pedigree data in a single-step best linear unbiased prediction // Journal of Dairy Science. 2012. Vol. 95. №8. P. 4629–4645.
7. Misztal I., Legarra A., Aguilar I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information // Journal of Dairy Science. 2009. Vol. 92. №9. P. 4648–4655.
8. Van Raden P.M., Null D.J., Sargolzaei M., Wiggans G.R. et al. Genomic imputation and evaluation using high-density Holstein genotypes // Journal of Dairy Science. 2013. Vol. 96. №1. P. 668–678.
9. Система геномной оценки скота: первые результаты / Н. Зиновьева, Н. Стрекозов, И. Янчуков, А. Ермилов, Г. Ескин // Животноводство России. 2015. №3. С. 27–29.
10. Смарагдов М.Г. Геномная селекция молочного скота в мире. Пять лет практического использования // Генетика. 2013. Т.49. №11. С. 1251–1260.
11. Dekkers J.C.M. Application of Genomics Tools to Animal Breeding // Current Genomics. 2012. Vol. 13. P. 207–212.
12. Харченко П.Н., Глазко В.И. ДНК технологии в развитии агробиологии. М.: Воскресенье, 2006. 473 с.
13. Новые подходы к экспрессной оценке генотипической и генетической (аддитивной) дисперсий свойств продуктивности растений / В.А. Драгавцев, Г.А. Макарова, А.А. Кочетов, Г.В. Мирская, Н.Г. Синявина // Вавилонский журнал генетики и селекции. 2012. Т.16. № 2. С.427–436.
14. Глазко В.И. Проблемы «селекции с помощью маркеров» // Farm animals. 2013. Vol. 2. №3. P. 16–22.

15. Матюков В.С. Генетический полиморфизм β -казеинов у холмогорского скота // Сельскохозяйственная биология. 1975. Т. 10. №3. С. 463.
16. Машуров А.М. Генетические маркеры в селекции животных. М.: Наука, 1980. 318 с.
17. Мазер К., Джинкс Дж. Биометрическая генетика. М.: Мир, 1985. 460 с.
18. Левонтин Р. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1975. 351 с.
19. Матюков В.С. Генетические варианты белков молока у холмогорского скота и оценка их селекционного значения: Дис. канд. биол. наук. Сыктывкар, 1983. 203 с.
20. Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику. Минск, 1978. 447 с.
21. Терентьев П.В., Ростова Н.С. Практикум по биометрии. Л.: ЛГУ, 1977. 152 с.
22. Снедекор Дж. У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии. М.: Сельхозиздат, 1961. 503 с.
23. Результаты изучения групп крови и полиморфных белков у скота холмогорской породы племязавода «Холмогорский» / П.Ф. Сороковой, А.М. Машуров, А.В. Будникова, Т.И. Безенко, Э.Г. Воробьев, В.А. Корешков // Исследования по генетике с.-х. животных. Дубровицы, 1976. Вып. 48. С. 24–29.
24. Жебровский Л.С., Митютько В.Е. Использование полиморфизма белков в селекции. Л.: Колос, 1979. 184 с.
25. Генофонды сельскохозяйственных животных / И.Г. Моисеева, С.В. Уханов, Ю.А. Столповский, Г.Е. Сулимова, С.Н. Каушанов. М.: Наука, 2006. 467 с.
26. Neiman-Sorensen A., Robertson A. The association between blood groups and several production characteristics in three Danish cattle breeds // Acta agriculture Scand. 1961. №1. P. 163–196.
27. Rose D., Brunner J.R., Kalan E.B., Larson B.L. et al. Nomenclature of the Proteins of Cow's Milk: Third Revision // J. Dairy Sci. 1970. Vol. 53. №1. P. 1–17.
28. Grosclaude F., Pujolle J., Garnier I., Ribandeau-Dumas B. Determinisme genetique des caseines α -Cn aves les loci α s1-Cn et β -Cn // C.R. Acad. Sci. Paris. 1965. Vol. 261. №8. P. 5229–5232.
29. Grosclaude F., Mercier J.C., Ribandeau-Dumas B. Genetic aspects of cattle casein research // Neth. Milk Dairy J. 1973. Vol. 27. №2/3. P. 328–339.
30. Hines et al. Linkage Relations Among loci of Polymorfisms in blood and Milk of Cattle // J. Dairy Sci. 1981. Vol. 64. №1. P. 71–76.
31. Матюков В.С., Урнышев А.П. Сцепление α s₁, β -, α -казеиновых локусов у крупного рогатого скота // Генетика. 1980. Т. 16. №5. С. 884–886.
32. Маринкович Д., Тучич Н., Кекич В. Популяционно-генетическая изменчивость и способность к экологической адаптации // Вопросы общей генетики. М.: Наука, 1981. С. 34–45.
33. Захаров И.А. Генетические карты сельскохозяйственных животных. М., 1995. 34 с.
34. Кленовицкий П.М., Багиров В.А., Марзанов Н.С., Зиновьева Н.А. Генные карты сельскохозяйственных животных. Дубровицы, 2003. 90 с.
35. Смарагдов М.Г. Генетическое картирование локусов, ответственных за качественные показатели молока у крупного рогатого скота // Генетика. 2006. Т. 42. №1. С. 5–21.
36. Матюков В.С. Популяционно-гибридологический подход к изучению взаимосвязи качественных и количественных признаков у крупного рогатого скота // Генетика. 1983. Т. 19. №10. С. 1727–1738.
37. Macha J., Mullerova Z. Attempt at determination of the genotype of the fathers on the basis of protein polymorfous phenotypes in the milk of mothers and daughters // Acta Univ. Agr. 1969. Vol. 5. №2. P. 76–81.
38. Голота Я.А., Сирацкий И.З. Генетический полиморфизм лактоглобулина у чернопестрой породы // Материалы II конф. молодых ученых по генетике и разведению сельскохозяйственных животных. Л.: Ленуприздат, 1971. С. 39–41.
39. Каменская Н.П., Перчихин Ю.А. Сравнительная характеристика швицкого и чернопестрого скота по полиморфным системам молока // Вопросы совершенствования племенной работы и технологии в животноводстве / Науч. тр. Моск. вет. акад. М., 1974. Т. 76. С. 37–40.
40. Лозовая Г.С., Горбунова Н.А. Полиморфизм бета-лактоглобулина и молочная продуктивность швицезебундских коров // Вопросы повышения продуктивности животноводства: Тематический сб. науч. тр. Тадж. НИИ животноводства. Душанбе, 1973. Т. 6. С. 104–107.
41. Жебровский Л.С., Бабуков А.В., Митютько В.Е. Связь полиморфных белков с продуктивностью черно-пестрого скота // Животноводство. 1977. №7. С. 25–27.
42. Meyer H. Zum Polimorfismus der β -laktoglobulin in deutschen Rimderrassen // Zuchtungskunde. 1966. Vol. 40. №2. P. 49–56.
43. Meyer H. Untersuchungen zum β -laktoglobulin polimorfismus beim Rind // Zuchtungskunde. 1967. Vol. 39. №1. P. 12–27.
44. Обуховский В.М. Наследственный белковый полиморфизм у крупного рогатого скота экспериментальной базы «Белоусовщина» // Использование генетических методов в селекции сельскохозяйственных животных. Рига: Звайгзне, 1973. С. 66.
45. То Каоли. Генетический полиморфизм β -лактоглобулинового локуса по молочному белку крупного рогатого скота // Цитология и генетика. 1975. Т. 9. №3. С. 222–225.
46. Лозовая Г.С., Степанова Н.П., Моторыгина Л.П., Кузнецова Н.А. Полиморфизм бета-лактоглобулина молока и его связь с некоторыми признаками продуктивности у швицезебундного скота // Вопросы повышения

- продуктивности животноводства: Темат. сб. науч. тр. Тадж. НИИ животноводства. Душанбе, 1977. Т. 9. С. 170–176.
47. *Петрушко С.А.* Изучение генетического полиморфизма белков молока крупного рогатого скота БССР: Автореф. дис. канд. биол. наук. Минск, 1970. 21 с.
 48. *Кривенцов Ю.М.* Полиморфизм β -лактоглобулина айрширского скота и его взаимосвязь с хозяйственно-полезными признаками // Совершенствование технологии производства молока на промышленной основе в условиях Северо-Западной зоны РСФСР: Сб. науч. тр. Северо-Западного НИИ мол. и луг.-пастб. хоз. Вологда, 1972. Вып. 72. С. 200–207.
 49. *Кривенцов Ю.М., Прозоров А.А.* Полиморфизм β -лактоглобулина холмогорского скота // Доклады ВАСХНИЛ. 1975. №6. С. 32–34.
 50. *Осипенко Г.Я., Митютько Б.Е.* Генетическая вариабельность полиморфных систем белков молока айрширских помесных коров и связь их с молочной продуктивностью // Новое в разведении и генетике сельскохозяйственных животных / Науч. тр. ВНИРГЖ. Л., 1973. Вып. 30. С. 125–130.
 51. *Павлюченко Т.А., Пупкова Г.В., Тарасевич Л.Ф.* Генетический полиморфизм белков молока и взаимосвязь их с молочной продуктивностью // Сельскохозяйственная биология. 1983. №1. С. 105–112.
 52. *Карликов Д.В., Ли Г.В.* Генетический полиморфизм белков молока у коров алатауской породы и возможность его использования в селекции // Генетика и селекция сельскохозяйственных растений и животных в Киргизии. Фрунзе: Илим, 1977. С. 126–129.
 53. *Gjesecke W.H., Osterhoff D.R.* The significance of milk protein phenotyping in the prevention of septic bovine mastitis and the improvement of Trisland dairy herd // Anim. Blood Groups and Biochem. Genet. 1974. Vol. 5. №1. P. 35–37.
 54. *Поляков П.Е., Зубарева Л.А.* Влияние возраста и генотипа коров на заболеваемость маститами // Животноводство. 1979. №10. С. 26–28.
 55. *Животовский Л.А.* Машинные модели количественных признаков в генетике. Сообщение V. О возможности использования генетических маркеров для ранней оценки продуктивности животных // Генетика. 1976. Т. 12. №1. С. 147–151.
 56. *Меттлер Л., Грегг Т.* Генетика популяций и эволюция. М.: Мир, 1972. 325 с.
 57. *Серебровский А.С.* Генетический анализ. М.: Наука, 1970. 343 с.
 58. *Weller J.I., Ron M.* Invited review: Quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection // J. Dairy Sci. 2011. Vol. 94. №3. P. 1082–1090.
 59. *Grühn K., Theleman W., Hannung A.* Untersuchungendenmit markirten Harn-stoff an laktirensen widerkauauern, 4. Mitt. Der Rinnhan von 15N-Harnstoff in die besischen Aminosauren der Nilch von Ziegen // Arch. Tierernhar. 1975. Vol. 25. №9-10. P. 629–636.
 60. *Матюков В.С.* Селекционный статус полиморфизма β -казеина у крупного рогатого скота // Сельскохозяйственная биология. 1983. № 12. С. 73–78.
 61. *Матюков В.С.* Индекс антигенного сходства родителей и жизнеспособность их потомства // Генетические маркеры и экстерьерные признаки в селекции сельскохозяйственных животных: Материалы научно-производственного семинара (г. Сыктывкар, 24–25 июня 2009 г.). Сыктывкар, 2009. С. 117–135.
 62. *Кузнецов В.М.* Ассоциации групп крови с количественными признаками: факты и артефакты // Генетические маркеры и экстерьерные признаки в селекции сельскохозяйственных животных: Материалы научно-производственного семинара (г. Сыктывкар, 24–25 июня 2009 г.). Сыктывкар, 2009. С. 103–116.
 63. *Burrow H.M.* Importance of adaptation and genotype x environment interactions in tropical beef breeding systems // Animal. 2012. Vol. 6. №5. P. 729–740.
 64. *Белоногова Н.М.* «Прямая» и «обратная» генетика. Генетика количественных признаков // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014. Т. 18. №1. С. 147–157.
 65. *Кочерина Н.В.* Алгоритмы эколого-генетического улучшения продуктивности растений: Дис. канд. биол. наук. СПб.: Российский государственный аграрный университет, 2009. 130 с.
 66. Генетические маркеры в селекции / *В.С. Матюков, Я.А. Жариков, Л.А. Канева, С.В. Николаев, В.Г. Зайнуллин* // Экономические аспекты управления инновационным развитием аграрного сектора России в региональных аспектах: Материалы Международной научно-практической конференции в рамках III Республиканского форума, посвященного Дню интеллектуальной собственности «Интеллектуальная собственность – будущее Республики Коми» (конференция посвящена 75-летию со дня образования Коми научного центра УрО РАН). (г. Сыктывкар, 23 апреля 2019 г.). Сыктывкар: ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2019. С. 167–174.

References

1. Selekcionno-geneticheskie metody i programmy vyvedeniya novyh linij i sozdanie konkurentosposobnyh krossov jaichnyh i mjasnyh kur [Breeding and genetic methods and programs for breeding new lines and building competitive crosses of egg and meat chickens] / Ed. *I.L.Gal'pern*. St.Petersburg: Pushkin. Pavel "VOG", 2010. 164 p.
2. *Zinovyeva N.A., Klenovitsky P.M., Gladyr' E.A., Nikishov A.A.* Sovremennye metody geneticheskogo kontrolja selekcionnyh processov i sertifikacii plemennogo materiala v zhivotnovodstve. [Modern methods of genetic control of breeding processes and certification of breeding material in animal husbandry]. Mos-

- cow: Peoples' Friendship Univ. of Russia, 2008. 329 p.
3. *Brem G., Kroislih H., Shtrancinger G.* Eksperimental'naja genetika v zhivotnovodstve: osnovy metodov v biotehnologii. [Experimental genetics in animal husbandry: fundamentals of methods in biotechnology]. Moscow: Russian Agricultural Academy, 1996. 326 p.
 4. *Cole J.B., Van Raden P.M.* Use of haplotypes to estimate Mendelian sampling effects and selection limits // *J. of Anim. Breed. and Genet.* 2011. Vol. 128. P. 446–455.
 5. *Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L., Legarra A. et al.* Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score // *J. Dairy Sci.* 2010. Vol. 93. №2. P. 743–752.
 6. *Legarra A., Ducrocq V.* Computational strategies for national integration of phenotypic, genomic, and pedigree data in a single-step best linear unbiased prediction // *J. Dairy Sci.* 2012. Vol. 95. №8. P. 4629–4645.
 7. *Misztal I., Legarra A., Aguilar I.* Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information // *J. Dairy Sci.* 2009. Vol. 92. №9. P. 4648–4655.
 8. *Van Raden P.M., Null D.J., Sargolzaei M., Wiggans G.R. et al.* Genomic imputation and evaluation using high-density Holstein genotypes // *J. Dairy Sci.* 2013. Vol. 96. №1. P. 668–678.
 9. Sistema genomnoj ocenki skota: pervye rezul'taty [System for genomic evaluation of cattle: first results] / *N.Zinovyeva, N.Strekozov, I.Yanchukov, A.Ermilov, G.Eskin* // *Animal Husbandry in Russia.* 2015. №3. P. 27–29.
 10. *Smaragdov M.G.* Genomnaja selekcija molochnogo skota v mire. Pjat' let prakticheskogo ispol'zovaniya [Genomic selection of dairy cattle in the world. Five years of practical use] // *Genetics.* 2013. Vol.49. №11. P. 1251–1260.
 11. *Dekkers J.C.M.* Application of Genomics Tools to Animal Breeding // *Current Genomics.* 2012. Vol. 13. P. 207–212.
 12. *Kharchenko P.N., Glazko V.I.* DNK tehnologii v razvitii agrobiologii [DNA technologies in the development of agrobiological]. Moscow: Voskresenye, 2006. 473 p.
 13. Novye podhody k jekspressnoj ocenke genotipicheskoy i geneticheskoy (additivnoj) dispersij svojstv produktivnosti rastenij [New approaches to rapid assessment of genotypic and genetic (additive) variance of plant productivity properties] / *V.A.Dragavtsev, G.A.Makarova, A.A.Kochetov, G.V.Mirskaya, N.G.Sinyavina* // *Vavilov J. of genetics and plant selection.* 2012. Vol.16. № 2. P.427–436.
 14. *Glazko V.I.* Problemy «selekcii s pomoshh'ju markerov» [Problems of “selection with markers”] // *Farm animals.* 2013. Vol. 2. №3. P. 16–22.
 15. *Matyukov V.S.* Geneticheskij polimorfizm β -kazeinov u holmogorskogo skota [Genetic polymorphism of β -Caseins in Kholmogorsky cattle] // *Agricultural biology.* 1975. Vol. 10. №3. P. 463.
 16. *Mashurov A.M.* Geneticheskie markjory v selekcii zhivotnyh [Genetic markers in animal breeding]. Moscow: Nauka, 1980. 318 p.
 17. *Mazer K., Dzhinks Dzh.* Biometricheskaja genetika [Biometric genetics]. Moscow: Mir, 1985. 460 p.
 18. *Levontin R.* Geneticheskie osnovy jevoljucii [Genetic foundations of evolution]. Moscow: Mir, 1975. 351 p.
 19. *Matyukov V.S.* Geneticheskie varianty belkov moloka u holmogorskogo skota i ocenka ih selekcionnogo znachenija [Genetic variants of milk proteins in Kholmogorsky cattle and evaluation of their breeding value]: Diss. Cand. Sci. (Biology). Syktyvkar, 1983. 203 p.
 20. *Rokitsky P.F.* Vvedenie v statisticheskiju genetiku [Introduction to statistical genetics]. Minsk, 1978. 447 p.
 21. *Terentyev P.V., Rostova N.S.* Praktikum po biometrii [Workshop on biometrics]. Leningrad: Leningrad State Univ., 1977. 152 p.
 22. *Snedekor Dzh.U.* Statisticheskie metody v primenenii k issledovanijam v sel'skom hozjajstve i biologii [Statistical methods applied to research in agriculture and biology]. Moscow: Sel'hozizdat [Agriculture Publ. House], 1961. 503 p.
 23. Rezul'taty izuchenija grupp krovi i polimorfnyh belkov u skota holmogorskoj porody plemzavoda «Holmogorskij» [Results of the study of blood groups and polymorphic proteins in cattle of the Kholmogorsky breed of the “Kholmogorsky” breeding plant] / *P.F.Sorokovoy, A.M.Mashurov, A.V.Budnikova, T.I.Bezenko, E.G.Vorobyov, V.A.Koreshkov* // *Research in genetics of agricultural animals.* Dubrovitsy, 1976. Issue 48. P. 24–29.
 24. *Zhebrovsky L.S., Mityut'ko V.E.* Ispol'zovanie polimorfizma belkov v selekcii [Use of protein polymorphism in breeding]. Leningrad: Kolos, 1979. 184 p.
 25. Genofondy sel'skhozjajstvennyh zhivotnyh [Gene pools of farm animals] / *I.G.Moiseeva, S.V.Ukhanov, Yu.A.Stolpovsky, G.E.Sulimova, S.N.Kashtanov.* Moscow: Nauka, 2006. 467 p.
 26. *Neiman-Sorensen A., Robertson A.* The association between blood groups and several production characteristics in three Danish cattle breeds // *Acta agriculture Scand.* 1961. №1. P. 163–196.
 27. *Rose D., Brunner J.R., Kalan E.B., Larson B.L. et al.* Nomenclature of the Proteins of Cow's Milk: Third Revision // *J. Dairy Sci.* 1970. Vol. 53. №1. P. 1–17.
 28. *Grosklaude F., Pujolle J., Garnier I., Ribandau-Dumas B.* Determinisme genetique des caseines α -Cn aves les loci α s1-Cn et β -Cn // *C.R. Acad. Sci. Paris.* 1965. Vol. 261. №8. P. 5229–5232.

29. Grosclaude F., Mercier J.C., Ribandeau-Dumas B. Genetic aspects of cattle casein research // Neth. Milk Dairy J. 1973. Vol. 27. №2/3. P. 328–339.
30. Hines et al. Linkage relationships among loci of polymorfisms in blood and milk of cattle // J. Dairy Sci. 1981. Vol. 64. №1. P. 71–76.
31. Matyukov V.S., Urnyshev A.P. Sceptenie α 1-, β -, α -kazeinovyh lokusov u krupnogo rogatogo skota [Coupling of α 1-, β -, and α -casein loci in cattle] // Genetics. 1980. Vol.16. №5. P. 884–886.
32. Marinkovich D., Tuchich N., Kekich V. Populjacionno-geneticheskaja izmenchivost' i sposobnost' k jekologicheskoj adaptacii [Population-genetic variability and ability to adapt to the environment] // Problems of general genetics. Moscow: Nauka, 1981. P. 34–45.
33. Zakharov I.A. Geneticheskie karty sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh [Genetic maps of farm animals]. Moscow, 1995. 34 p.
34. Klenovitsky P.M., Bagirov V.A., Marzanov N.S., Zinovyeva N.A. Gennye karty sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh [Gene maps of farm animals]. Dubrovicy, 2003. 90 p.
35. Smaragdov M.G. Geneticheskoe kartirovanie lokusov, otvetstvennyh za kachestvennye pokazateli moloka u krupnogo rogatogo skota [Genetic mapping of loci responsible for milk quality indicators in cattle] // Genetics. 2006. Vol. 42. №1. P. 5–21.
36. Matyukov V.S. Populjacionno-gibridologicheskij podhod k izucheniju vzaimosvjazi kachestvennyh i kolichestvennyh priznakov u krupnogo rogatogo skota [Population-hybridological approach to the study of the relationship between qualitative and quantitative traits in cattle] // Genetics. 1983. Vol. 19. №10. P. 1727–1738.
37. Macha J., Mullerova Z. Attempt at determination of the genotype of the fathers on the basis of protein polymorfous phenotypes in the milk of mothers and daughters // Acta Univ. Agr. 1969. Vol. 5. №2. P. 76–81.
38. Golota Ya.A., Siratsky I.Z. Geneticheskij polimorfizm laktoglobulina u cherno-pestroj porody [Genetic polymorphism of lactoglobulin in the black-and-white breed] // Proc. of the II Conference of young scientists on genetics and breeding of farm animals. Leningrad: Lenuprizdat, 1971. P. 39–41.
39. Kamenskaya N.P., Perchikhin Yu.A. Sravnitel'naja harakteristika shvickogo i cherno-pestrogo skota po polimorfnyh sistemam moloka [Comparative characteristics of Schwyz and black-and-white cattle by milk polymorphic systems] // Problems of improving breeding work and technology in animal husbandry / Sci. works of Moscow Veterinary Academy. Moscow, 1974. Vol. 76. P. 37–40.
40. Lozovaya G.S., Gorbunova N.A. Polimorfizm beta-laktoglobulina i molochnaja produktivnost' shvicezebuvidnyh cows [Polymorphism of beta-lactoglobulin and milk productivity of Schwyz cows] // Problems of increasing the productivity of animal husbandry: Thematic collection of sci. papers / Tajik Res. Inst. of Animal Husbandry. Dushanbe, 1973. Vol. 6. P. 104–107.
41. Zhebrovsky L.S., Babukov A.V., Mityut'ko V.E. Svjaz' polimorfnyh belkov s produktivnost'ju cherno-pestrogo skota [Relationship of polymorphic proteins with productivity of black-and-white cattle] // Animal husbandry. 1977. №7. P. 25–27.
42. Meyer H. Zum Polimorfismus der β -laktoglobulin in deutschen Rimderrassen // Zuchtungskunde. 1966. Vol. 40. №2. P. 49–56.
43. Meyer H. Untersuchungen zum β -laktoglobulin polimorfismus beim Rind // Zuchtungskunde. 1967. Vol. 39. №1. P. 12–27.
44. Obukhovskiy V.M. Nasledstvennyj belkovyj polimorfizm u krupnogo rogatogo skota jeksperimental'noj bazy "Belousovshhina" [Inherited protein polymorphism in cattle of the experimental base "Belousovshchina"] // The use of genetic methods in the selection of farm animals. Riga: Zvaigzne, 1973. P. 66.
45. To Kaoli. Geneticheskij polimorfizm β -laktoglobulinovogo lokusa po molochnomu belku krupnogo rogatogo skota [Genetic polymorphism of the β -lactoglobulin locus in bovine milk protein] // Cytology and genetics. 1975. Vol. 9. №3. P. 222–225.
46. Lozovaya G.S., Stepanova N.P., Motorygina L.P., Kuznetsova N.A. Polimorfizm beta-laktoglobulina moloka i ego svjaz' s nekotorymi priznakami produktivnosti u shvicezebuvidnogo skota [Polymorphism of β -lactoglobulin in milk and its relation to some productivity traits in Schwyz cattle] // Problems of increasing the productivity of animal husbandry: Thematic collection of sci. papers, Tajik Res. Inst. of Animal Husbandry. Dushanbe, 1977. Vol. 9. P. 170–176.
47. Petrushko S.A. Izuchenie geneticheskogo polimorfizma belkov moloka krupnogo rogatogo skota BSSR [Study of genetic polymorphism of bovine milk proteins in Belarusian SSR]: Abstract of diss. Cand. Sci. (Biology). Minsk, 1970. 21 p.
48. Kriventsov Yu.M. Polimorfizm β -laktoglobulina ajrshirskogo skota i ego vzaimosvjaz' s hozjajstvenno-poleznymi priznakami [Ayrshire cattle β -lactoglobulin polymorphism and its relationship with economically useful traits] // Improving the technology of milk production on an industrial basis in the conditions of the North-Western zone of the RSFSR: Collection of sci.works of the North-Western Res. Inst. of Dairy and Meadow-Pasture Farming. Vologda, 1972. Issue 72. P. 200–207.
49. Kriventsov Yu.M., Prozorov A.A. Polimorfizm β -laktoglobulina holmogorskogo skota [Polymorphism of β -lactoglobulin in Kholmogorsky cattle] // Doklady VASHNIL [Reports of All-Union Academy of Agricultural Sciences]. 1975. №6. P. 32–34.

50. *Osipenko G.Ya., Mityut'ko B.E.* Geneticheskaja variabel'nost' polimorfnyh sistem belkov moloka ajrshirskih pomesnyh korov i svjaz' ih s molochnoj produktivnost'ju [Genetic variability of polymorphic systems of milk proteins of Ayrshire crossbred cows and their relationship to milk productivity] // *Novoe v razvedenii i genetike sel'skohozjajstvennyh zhivotnyh* [New developments in the breeding and genetics of farm animals] / *Sci. works of All-Russian Res. Inst. of Genetics and Breeding of Farm Animals*. Leningrad, 1973. Issue 30. P. 125–130.
51. *Pavlyuchenko T.A., Pupkova G.V., Tarasevich L.F.* Geneticheskij polimorfizm belkov moloka i vzaimosvjaz' ih s molochnoj produktivnost'ju [Genetic polymorphism of milk proteins and their relationship with milk productivity] // *Agricultural biology*. 1983. №1. P. 105–112.
52. *Karlikov D.V., Li G.V.* Geneticheskij polimorfizm belkov moloka u korov alatauskoj porody i vozmozhnost' ego ispol'zovanija v selekcii [Genetic polymorphism of milk proteins in Alatau cows and the possibility of its use in breeding] / *Genetika i selekcija sel'skohozjajstvennyh rastenij i zhivotnyh v Kirgizii* [Genetics and selection of agricultural plants and animals in Kyrgyzstan]. Frunze: Ilim, 1977. P. 126–129.
53. *Gjesecke W.H., Osterhoff D.R.* The significance of milk protein phenotyping in the prevention of septic bovine mastitis and the improvement of Trisland dairy herd // *Anim. Blood Groups and Biochem. Genet.* 1974. Vol. 5. №1. P. 35–37.
54. *Polyakov P.E., Zubareva L.A.* Vlijanie vozrasta i genotipa korov na zaboлеваemost' mastitami [Influence of age and genotype of cows on the incidence of mastitis] // *Animal Husbandry*. 1979. №10. P. 26–28.
55. *Zhivotovskiy L.A.* Mashinnye modeli kolichestvennyh priznakov v genetike. Soobshhenie V. O vozmozhnosti ispol'zovanija geneticheskikh markerov dlja rannej ocenki produktivnosti zhivotnyh [Machine models of quantitative traits in genetics. Report V. On the possibility of using genetic markers for early assessment of animal productivity] // *Genetics*. 1976. Vol. 12. №1. P. 147–151.
56. *Mettler L., Gregg T.* Genetika populacij i jevoljucija [Population genetics and evolution]. Moscow: Mir, 1972. 325 p.
57. *Serebrovskiy A.S.* Geneticheskij analiz [Genetic analysis]. Moscow: Nauka, 1970. 343 p.
58. *Weller J.I., Ron M.* Invited review: Quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection // *J. Dairy Sci.* 2011. Vol. 94. №3. P. 1082–1090.
59. *Grühn K., Theleman W., Hannung A.* Untersuchungen mit markierten Harnstoff an laktirensender widerkauern, 4. Mitt. Der Rinnhan von 15N-Harnstoff in die besischen Aminosäuren der Milch von Ziegen // *Arch. Tierernhar.* 1975. Vol. 25. №9-10. P. 629–636.
60. *Matyukov V.S.* Selekcionnyj status polimorfizma β -kazeina u krupnogo rogatogo skota [Breeding status of β -casein polymorphism in cattle] // *Agricultural biology*. 1983. № 12. P. 73–78.
61. *Matyukov V.S.* Indeks antigennogo shodstva roditelej i zhiznesposobnost' ih potomstva [Index of antigenic similarity of parents and viability of their offspring] // *Genetic markers and external signs in the selection of agricultural animals: Materials of sci. and production seminar* (Syktyvkar, June 24-25, 2009). Syktyvkar, 2009. P. 117–135.
62. *Kuznetsov V.M.* Associacii grupp krovi s kolichestvennymi priznakami: fakty i artefakty [Associations of blood groups with quantitative traits: facts and artifacts] // *Genetic markers and external signs in the selection of agricultural animals: Materials of sci. and production seminar* (Syktyvkar, June 24-25, 2009). Syktyvkar, 2009. P. 103–116.
63. *Burrow H.M.* Importance of adaptation and genotype x environment interactions in tropical beef breeding systems // *Animal*. 2012. Vol. 6. №5. P. 729–740.
64. *Belonogova N.M.* «Prjamaja» i «obratnaja» genetika. Genetika kolichestvennyh priznakov [“Direct” and “reverse” genetics. Genetics of quantitative traits] // *Vavilov J. of genetics and plant selection*. 2014. Vol. 18. №1. P. 147–157.
65. *Kocherina N.V.* Algoritmy jekologo-geneticheskogo uluchshenija produktivnosti rastenij [Algorithms for ecological and genetic improvement of plant productivity]: Diss. Cand. Sci. (Biology). St.Petersburg: Russian State Agrarian Univ., 2009. 130 p.
66. Geneticheskie markjory v selekcii [Genetic markers in breeding] / *V.S.Matyukov, Ya.A. Zharikov, L.A. Kaneva, S.V. Nikolaev, V.G. Zainullin* / Economic aspects of management of innovative development of agrarian sector of Russia in regional aspects: Materials of Intern. sci. pract. Conf. in the framework of the III Republican forum dedicated to the Day of Intellectual property “Intellectual property – the future of the Komi Republic” (conference dedicated to the 75 anniversary of the Komi Science Centre, Ural Branch, RAS). (Syktyvkar, April 23, 2019). Syktyvkar: Federal Research Centre Komi Science Centre, Ural Branch, RAS, 2019. P. 167–174.

Статья поступила в редакцию 19.08.2020