

Проблемы репродукции

УДК 636.4:636.082:577.2

doi: 10.15389/agrobiology.2019.2.227rus

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ ПО ДНК-МАРКЕРАМ
НА ВОСПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА СВИНЕЙ
ПОРОД КРУПНАЯ БЕЛАЯ И ЛАНДРАС*Е.Е. МЕЛЬНИКОВА, Н.В. БАРДУКОВ, М.С. ФОРНАРА, О.В. КОСТЮНИНА,
А.А. СЕРМЯГИН, G. BREM, Н.А. ЗИНОВЬЕВА

Скорость генетического прогресса по низконаследуемым признакам воспроизводства у свиней может быть увеличена за счет интеграции в селекционные программы ДНК-маркеров, ассоциированных с локусами количественных признаков (QTL) репродуктивных качеств (маркерная селекция, marker-assisted selection, MAS). В представленной работе впервые получены результаты, указывающие на отсутствие значимого влияния гена *IGF2* на фертильность свиноматок. Сопряженность генов *ECR F18/FUT1*, *ESR* и *MUC4* с оценками племенной ценности по собственной продуктивности свиноматок оказалась значимой и подтверждала взаимосвязь генетических и физиологических механизмов формирования репродуктивных особенностей свиней. Целью настоящих исследований была оценка влияния ДНК-маркеров *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2), *ECR F18/FUT1* (рецептор *Escherichia coli* F18), *ESR* (эстрогеновый рецептор) и *MUC4* (муцин 4) на признаки фертильности свиноматок пород крупная белая и ландрас. Материалом служили данные первичного учета показателей воспроизводительных качеств по результатам первых трех опоросов свиноматок (*Sus scrofa*) пород крупная белая ($n = 894$) и ландрас ($n = 513$) в ООО «Селекционно-гибридный центр» (Воронежская обл.). Были проанализированы абсолютные значения и скорректированные фенотипические показатели, а также проведена оценка племенной ценности особей (Estimated Breeding Value, EBV) по следующим признакам: число рожденных поросят в гнезде за один опорос (TNB), число живорожденных поросят за один опорос (NBA), средняя масса поросенка в гнезде при рождении (BW), скорректированная масса поросенка в гнезде при рождении (BW_{adj}), молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут) (WW), скорректированная молочность свиноматки (скорректированная масса гнезда при отъеме на 21-е сут) (WW_{adj}). Геномную ДНК выделяли из проб ткани (ушной выщип) с использованием набора реагентов ДНК-Экстран-2 (ООО «НПФ Синтол», Россия). Были определены частоты встречаемости генотипов по анализируемым маркерам и выявлены их достоверные отклонения от состояния популяционного равновесия для животных крупной белой породы по гену *IGF2* ($p < 0,01$) и породы ландрас по генам *IGF2* ($p < 0,01$), *ECR F18/FUT1* ($p < 0,01$) и *MUC4* ($p < 0,001$). Значение коэффициента гомозиготности по Робертсону (Ca) было наибольшим для генотипов по генам *IGF2* и *ECR F18/FUT1*, при этом для особей крупной белой породы показатель достигал соответственно 0,76 и 0,65 против 0,60 и 0,72 для породы ландрас. Коэффициенты наследуемости анализируемых признаков для двух пород варьировали в следующих пределах: TNB — 0,165-0,179, NBA — 0,100-0,155, BW — 0,232-0,338, WW — 0,010-0,115. На основе разработанных уравнений были определены значения племенной ценности свиней по методу BLUP AM. По маркеру *IGF2* установлено достоверное влияние ($p < 0,05$) на показатели молочности свиноматок породы ландрас (PNE_{WW} , $PNE_{WW_{adj}}$, EBV_{WW}), лучшими оказались особи с генотипами AA и AG. Генотип по маркеру *ECR F18/FUT1* достоверно влиял ($p < 0,05$) на фенотип и племенную ценность свиней по числу рожденных поросят и по средней массе поросят при рождении. Свиноматки с генотипом AA характеризовались меньшим числом рождаемых поросят (на 8,0-8,5 %) и более высокой их средней массой при рождении (на 2,0-3,0 %). Выявлено достоверное влияние маркера *ESR* на TNB и NBA и на значения EBV для признака «средняя масса поросят при рождении» ($p < 0,05$). По признаку «средняя масса поросенка при рождении» лучшими показателями характеризовались свиноматки обеих пород с генотипом CC. Маркер *MUC4* оказался значимым фактором для признака «средняя масса поросят при рождении» для животных обеих пород (F-критерий достоверен при $p < 0,05$). Свиноматки с генотипами CC и CG превосходили особей, гомозиготных по аллелю G. Таким образом, использование подходов маркерной селекции наряду с традиционными методами оценки генетического потенциала свиней позволит существенно повысить эффективность селекции по признакам фертильности.

Ключевые слова: свиньи, крупная белая порода, ландрас, *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR*, *MUC4*, линейная регрессия, признаки фертильности, оценка племенной ценности, маркерная селекция.

* При выполнении исследований использовалось оборудование ЦКП «Биоресурсы и биоинженерия сельскохозяйственных животных» ФНЦ ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста. Исследования выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, уникальный номер проекта RFMEFI60417X0182.

Улучшение воспроизводительных качеств — одна из основных целей селекции свиней материнских пород (1). Однако относительно невысокая наследуемость, значительная вариабельность и ограниченное полом проявление таких репродуктивных признаков свиноматок, как многоплодие, число и масса живых поросят при рождении и к отъему, молочность (2), ограничивают результативность традиционной селекции. Например, показатели коэффициентов наследуемости признаков фертильности у свиней крупной белой породы варьируют от 0,02 до 0,21 (3). В связи с этим интерес представляет интеграция в селекционные программы ДНК-маркеров, ассоциированных с локусами количественных признаков (*quantitative trait loci*, QTL) репродуктивных качеств свиней (маркерная селекция, *marker-assisted selection*, MAS) (4, 5). MAS облегчает реализацию существующего генетического разнообразия в размножающихся популяциях и может быть использована для улучшения желательных признаков (6).

Одним из первых ДНК-маркеров репродуктивных признаков (число живорожденных поросят), рекомендованных для включения в селекционные программы, был ген эстрогенового рецептора — *ESR* (7). Ассоциация этого ДНК-маркера с воспроизводительными признаками подтверждена многочисленными исследованиями как за рубежом (8-10), так и в нашей стране (11-13). Косвенное влияние на воспроизводительные качества свиней могут оказывать ДНК-маркеры *ECR F18/FUT1* (рецептор *Escherichia coli F18/FUT1*), генетические варианты которого связывают с устойчивостью к послеотъемной диарее (14, 15), и *MUC4* (муцин 4) (16), генетические варианты которого ассоциированы с устойчивостью к колибактериозу (17, 18). Кроме того, современные программы генетического совершенствования свиней наряду с улучшением воспроизводительных качеств ориентированы на повышение показателей мясной и откормочной продуктивности. В этой связи находит применение целый ряд ДНК-маркеров, включая ген инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2*). Использование *IGF2* обусловлено в первую очередь его патермальными свойствами (19) и влиянием на мясность свиней (20-22).

Важный аспект интеграции MAS в программы разведения свиней — изучение возможного антагонистического действия ДНК-маркеров на разные продуктивные признаки. В литературе имеется недостаточно сведений о возможном отрицательном влиянии ДНК-маркеров мясных и откормочных признаков на воспроизводительные качества свиней, а также о негативном воздействии маркеров репродуктивных качеств на признаки мясной и откормочной продуктивности.

В представленной работе мы впервые провели анализ влияния группы генетических маркеров на детерминацию признаков воспроизводительных качеств у свиней материнских пород крупная белая и ландрас отечественной репродукции. Были получены результаты, указывающие на отсутствие значимого влияния гена *IGF2* на фертильность свиноматок. Сопряженность генов *ECR F18/FUT1*, *ESR* и *MUC4* с оценками племенной ценности по собственной продуктивности свиноматок оказалась значимой и подтверждала взаимосвязь генетических и физиологических механизмов формирования репродуктивных особенностей свиней.

Целью настоящей работы была оценка влияния ДНК-маркеров *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR* и *MUC4* на воспроизводительные качества свиноматок пород крупная белая и ландрас.

Методика. Исследования проводили в 2018-2019 годах. Материалом служили данные первичного учета показателей воспроизводительных качеств по результатам первых трех опоросов свиноматок (*Sus scrofa*) по-

род крупная белая ($n = 894$) в период с 2008 по 2018 год и ландрас ($n = 513$) в период с 2010 по 2018 год в ООО «Селекционно-гибридный центр» (Воронежская обл.). Массив данных для свиноматок крупной белой породы (дочерей 66 хряков-отцов и 291 матки) составил 2250 записей (в среднем 2,52 опроса на свиноматку), для животных породы ландрас (дочерей 63 хряков и 503 маток) данные содержали 1360 записей (в среднем 2,65 опроса на свиноматку). Были проанализированы абсолютные значения и скорректированные фенотипические показатели, а также проведена оценка племенной ценности особей (Estimated Breeding Value, EBV) по следующим признакам: число рожденных поросят в гнезде за один опорос (TNB), число живорожденных поросят за один опорос (NBA), средняя масса поросенка в гнезде при рождении (BW), скорректированная масса поросенка в гнезде при рождении (BW_{adj}), молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут) (WW), скорректированная молочность свиноматки (скорректированная масса гнезда при отъеме на 21-е сут) (WW_{adj}). Распределение фенотипических данных по изученным признакам соответствовало закону нормального распределения.

Скорректированные фенотипические показатели для BW и WW рассчитывали на основе оценки значимости влияния паратипических факторов согласно F -критерию Фишера по уравнениям линейной регрессии. К корректирующим факторам, предположительно влияющим на изменчивость анализируемых признаков, были отнесены: число живорожденных поросят в гнезде (NBA), число выкармливаемых свиноматкой поросят (число поросят в гнезде после пересадки) (NAT), число поросят в гнезде при отъеме (NW), продолжительность подсосного периода (PLP). При расчете скорректированного показателя «молочность свиноматки» учитывался фактор NW в связи с более значимым показателем коэффициента детерминации, характеризующим линейность зависимости признака от анализируемого фактора. Влияние факторов на изменчивость признаков оценивали с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Уравнения линейной регрессии по двум породам для корректируемого признака BW (R^2 — коэффициент детерминации):

корректирующий фактор	крупная белая порода	ландрас
NBA	$y = -0,03x + 1,83, R^2 = 0,23$	$y = -0,03x + 1,84, R^2 = 0,19$

Уравнения линейной регрессии по двум породам для корректируемого признака WW:

корректирующий фактор	крупная белая порода	ландрас
NAT	$y = 2,01x + 51,22, R^2 = 0,14$	$y = 1,11x + 60,55, R^2 = 0,054$
NW	$y = 7,12x + 0,45, R^2 = 0,55$	$y = 6,60x + 5,19, R^2 = 0,48$
PLP	$y = 2,89x + 4,41, R^2 = 0,42$	$y = 2,46x + 13,22, R^2 = 0,41$

Геномную ДНК выделяли из проб ткани (ушной выщип) с использованием набора реагентов ДНК-Экстран-2 (ООО «НПФ Синтол», Россия). Оценку качества и измерение концентрации ДНК проводили с помощью флуориметра Qubit 2.0 («Invitrogen»/«Life Technologies», США) и спектрофотометра NanoDrop8000 («Thermo Fisher Scientific», США).

Генотипы по ДНК-маркеру *IGF2* (G→A в позиции 16144, Accession No. AY242112, GenBank, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) определяли, как описано Е.Е. Мельниковой и соавт. (22). Генотипы по ДНК-маркерам *ESR* (GG→AT в позициях 65-68, Accession No. HF947272.1, No. AY242112), *ECR* (G→A в позиции 915, Accession No. U70883.2) и *MUC4* (A→G в позиции 243, Accession No. DQ848681) выявляли методом мультиплексной ПЦП с FLASH-детекцией (fluorescent amplification-based specific hybridization) по конечной точке с использованием системы высокопроизводитель-

ного генотипирования Fluidigm EP1 («Fluidigm Corporation», США).

Были разработаны и апробированы модели для оценки влияния генотипов животных по исследуемым ДНК-маркерам на изменчивость абсолютных и скорректированных фенотипических показателей воспроизводства свиней по методу наименьших квадратов (Least Square Means, LSM) по следующему уравнению:

$$y = \mu + YMCG + b_1Par + G_1 + e, \quad [1]$$

где y — учитываемые фенотипические показатели по признакам TNB и NBA, μ — популяционная средняя, YMCG — фактор влияния временно действующих условий среды «год—месяц—группа сравнения», b_1Par — коэффициент регрессии и регрессионный фактор «номер опороса свиноматки», G_1 — эффект генотипа по каждому из маркеров *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR*, *MUC4*, e — остаточные (неучтенные) эффекты модели. Включение в уравнение модели оценки фактора YMCG обосновано высоким значением достоверности влияния этого комплексного показателя на изменчивость всех анализируемых признаков животных обеих пород (F -критерий фактора значим при $p < 0,01$), что подтверждает существенное влияние паратипических эффектов на изменчивость признаков воспроизводства у свиней. Для крупной белой породы по фактору YMCG было сформировано 115 групп (в среднем 19,6 записи в группе); для породы ландрас — 163 группы (в среднем 8,3 записи).

Племенную ценность (EBV) животных оценивали согласно методологии BLUP Animal Model, учитывающей наличие родственных связей, используя в расчете аддитивную матрицу родства.

Уравнения модели были следующими:

$$\text{для признаков TNB и NBA: } y = \mu + YMCG + b_1Par + animal + e, \quad [2]$$

$$\text{для признака BW: } y = \mu + YMCG + b_1Par + b_2NBA + animal + e, \quad [3]$$

$$\text{для признака WW: } y = \mu + YMCG + b_1Par + b_2PLP + animal + e, \quad [4]$$

где y — абсолютные фенотипические показатели, μ — популяционная средняя для признаков TNB и NBA [2], BW [3], WW [4], YMCG — фактор влияния временно действующих условий среды «год—месяц—группа сравнения», b_1Par — коэффициент регрессии и регрессионный фактор «номер опороса свиноматки», b_2NBA — коэффициент регрессии и регрессионный фактор «количество живорожденных поросят за один опорос», b_2PLP — коэффициент регрессии и регрессионный фактор «продолжительность подсосного периода», $animal$ — аддитивный генетический эффект животного, e — остаточные (неучтенные) эффекты модели.

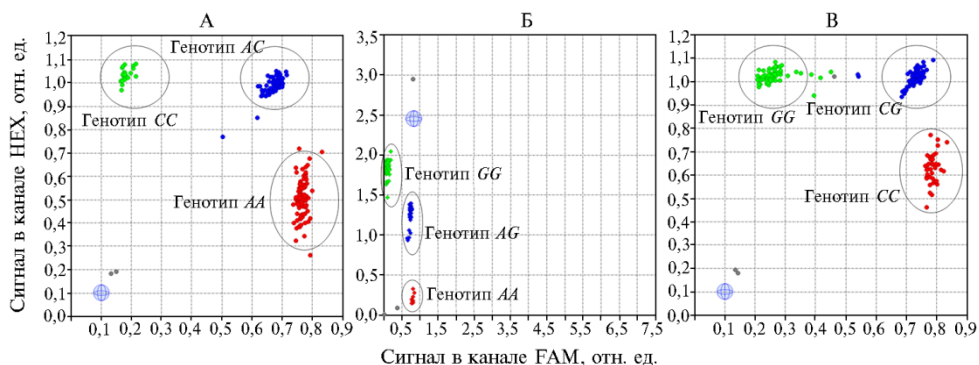
Коэффициенты наследуемости рассчитывали по методу ограниченного максимального правдоподобия (REML): $h^2 = varA/(varA + varE)$, где $varA$ — варианса аддитивных эффектов всего генотипа животного, $varE$ — варианса остаточных (неучтенных) эффектов модели.

Расчеты для дисперсионного анализа и LSM-метода проводили в программе STATISTICA 10 («StatSoft, Inc.», США). Оценку племенной ценности животных и анализ варианс осуществляли с использованием семейства программ BLUPF90 (23). Для характеристики исходных массивов данных определяли среднее арифметическое значение фенотипа по признаку в выборке (μ), ошибку среднего ($\pm m_\mu$), стандартное отклонение по признаку в выборке (σ).

Результаты. Результаты детекции генотипов показаны на рисунке.

Свиноматки крупной белой породы превосходили свиней породы ландрас по исследуемым признакам на 3-7 % (за исключением показателя BW). Обращают на себя внимание значения фенотипических стандартных

отклонений, характеризующие анализируемые породные популяции как перспективные в отношении повышения скорости генетического прогресса по признакам фертильности. То есть степень наблюдаемой изменчивости по признакам свидетельствует о достаточно высоком потенциале разводимого поголовья для достижения теоретически возможного эффекта от селекционных мероприятий (табл. 1). Наследуемость анализируемых признаков характеризовалась невысокой вариабельностью: 0,115-0,232 для выборки свиней крупной белой и 0,010-0,338 — для животных породы ландрас. Самые высокие значения коэффициентов наследуемости были выявлены для показателя средняя масса поросенка при рождении ($h^2 = 0,232$ для крупной белой породы, $h^2 = 0,338$ для породы ландрас) благодаря снижению фенотипической изменчивости за счет учета в модели влияния фактора NBA (см. табл. 1).



Результаты детекции свиней (*Sus scrofa*) пород крупная белая и ландрас по ДНК-маркерам *ESR* (А), *ECR F18/FUT1* (Б) и *MUC4* (В) методом ПЦП по технологии FLASH (fluorescent amplification-based specific hybridization) с детекцией по конечной точке (Fluidigm EP1, «Fluidigm Corporation», США) (ООО «Селекционно-гибридный центр», Воронежская обл., 2017-2018 годы).

1. Характеристика воспроизводительных качеств в исследуемой выборке свиней (*Sus scrofa*) пород крупная белая и ландрас (ООО «Селекционно-гибридный центр», Воронежская обл., 2017-2018 годы)

Порода	Признак	Показатели по признакам				
		<i>n</i> , гол.	<i>n</i> , опоросов	$\mu \pm m_n$	σ	h^2
Крупная белая	TNB	894	2250	14,6±0,1	4,1	0,179
	NBA			13,5±0,1	3,8	0,155
	BW			1,45±0,01	0,22	0,232
	WW			76,6±0,3	13,5	0,115
Ландрас	TNB	513	1360	13,7±0,1	3,5	0,165
	NBA			12,6±0,1	3,2	0,100
	BW			1,45±0,01	0,23	0,338
	WW			74,6±0,3	12,6	0,010

Примечание. TNB — число поросят при рождении за один опорос, NBA — число живорожденных поросят за один опорос, BW — средняя масса поросенка в гнезде при рождении, WW — молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут); μ — среднее арифметическое значение фенотипа по признаку в выборке, m_n — ошибка среднего, σ — стандартное отклонение по признаку в выборке, h^2 — коэффициент наследуемости признака.

Согласно критерию χ^2 , выявили достоверные отклонения частот генотипов от состояния популяционного равновесия для животных крупной белой породы по гену *IGF2* ($p < 0,01$) и породы ландрас по генам *IGF2* ($p < 0,01$), *ECR F18/FUT1* ($p < 0,01$) и *MUC4* ($p < 0,001$) (табл. 2). Величина коэффициента гомозиготности по Робертсону (C_a) была наибольшей для генотипов по *IGF2* и *ECR F18/FUT1*, при этом для особей крупной белой породы этот показатель достигал соответственно 0,76 и 0,65 против 0,60 и 0,72 для породы ландрас. В то же время распределение ча-

стот аллелей для генов *IGF2* и *ESR* в изучаемых выборках животных кардинально различалось, что отчасти может указывать на породоспецифические особенности в проявлении фенотипа.

2. Распределение частот генотипов и аллелей по генам *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR* и *MUC4* у свиноматок (*Sus scrofa*) пород крупная белая и ландрас ($\mu \pm m$, ООО «Селекционно-гибридный центр», Воронежская обл., 2017-2018 годы)

ДНК-маркер	ЧРГ	Генотип			Частота аллелей		χ^2	Са
		11	12	22	1	2		
Крупная белая порода								
<i>IGF2</i>	Н	0,73±0,01	0,26±0,01	0,01±0,00	0,86±0,01	0,14±0,01	10,7	0,76
	О	0,74	0,24	0,02				
<i>ECR F18/FUT1</i>	Н	0,06±0,00	0,34±0,01	0,60±0,01	0,23±0,01	0,77±0,01	2,7	0,65
	О	0,05	0,35	0,60				
<i>ESR</i>	Н	0,06±0,00	0,36±0,01	0,58±0,01	0,24±0,01	0,76±0,01	0,0	0,64
	О	0,06	0,36	0,58				
<i>MUC4</i>	Н	0,39±0,01	0,46±0,01	0,15±0,01	0,62±0,01	0,38±0,01	1,1	0,53
	О	0,39	0,47	0,14				
Ландрас								
<i>IGF2</i>	Н	0,06±0,01	0,44±0,01	0,50±0,01	0,28±0,01	0,72±0,01	7,6	0,60
	О	0,08	0,40	0,52				
<i>ECR F18/FUT1</i>	Н	0,02±0,00	0,30±0,01	0,68±0,01	0,17±0,01	0,73±0,01	8,3	0,72
	О	0,03	0,28	0,69				
<i>ESR</i>	Н	0,56±0,01	0,36±0,01	0,08±0,01	0,74±0,01	0,26±0,01	3,6	0,62
	О	0,55	0,38	0,07				
<i>MUC4</i>	Н	0,38±0,01	0,53±0,01	0,09±0,01	0,64±0,01	0,36±0,01	28,7	0,54
	О	0,41	0,46	0,13				

Примечание. ЧРГ — частота распределения по генотипам, Н — наблюдаемая, О — ожидаемая. Аллели 1, 2 и генотипы 11, 12, 22 соответствуют аллелям *A*, *G* и генотипам *AA*, *AG*, *GG* для *IGF2* и *ECR F18/FUT1*; аллелям *A*, *C* и генотипам *AA*, *AC*, *CC* — для *ESR*; аллелям *C*, *G* и генотипам *CC*, *CG*, *GG* — для *MUC4*.

Анализ показателей значимости генетических факторов (*F*-критерий) для каждого анализируемого маркера позволил выявить маркерные генотипы, которые оказывают достоверное влияние на фенотипические проявления признаков воспроизводства и на изменчивость EBV (табл. 3).

3. Значимость влияния генотипа свиноматок (*Sus scrofa*) пород крупная белая и ландрас по исследуемым генетическим маркерам на изменчивость фенотипических и генетических показателей воспроизводства (ООО «Селекционно-гибридный центр», Воронежская обл., 2017-2018 годы)

Показатель	<i>F</i> -критерий фактора							
	крупная белая порода ($n = 894$)				ландрас ($n = 513$)			
	<i>IGF2</i>	<i>ECR F18</i>	<i>ESR</i>	<i>MUC4</i>	<i>IGF2</i>	<i>ECR F18</i>	<i>ESR</i>	<i>MUC4</i>
RNE_{TNB}	0,24	5,79*	6,27*	0,43	1,78	3,08	0,54	0,49
RNE_{NBA}	0,16	10,79*	6,80*	0,23	0,78	1,24	1,85	0,46
RNE_{BW}	1,13	4,28*	2,62	8,75*	0,72	2,10	2,00	3,21*
$RNE_{BW_{adj}}$	1,44	2,79	1,20	12,59*	1,51	2,63	2,44	4,75*
RNE_{WW}	1,18	0,21	1,84	0,36	6,01*	0,21	0,68	1,47
$RNE_{WW_{adj}}$	0,30	0,30	1,80	1,00	5,31*	1,14	0,10	0,30
EBV_{TNB}	1,04	2,95	5,30*	3,70*	1,65	3,01	0,87	0,44
EBV_{NBA}	0,02	8,96*	7,90*	4,93*	0,85	0,47	4,51*	0,02
EBV_{BW}	1,44	3,46*	10,90*	22,84*	1,00	2,80	10,69*	3,19*
EBV_{WW}	2,05	3,58*	0,32	2,43	14,99*	2,86	2,30	2,76

Примечание. RNE — фенотипический показатель, EBV — оценка племенной ценности для признаков; TNB — число поросят при рождении за один опорос, NBA — число живорожденных поросят за один опорос, BW — средняя масса поросенка в гнезде при рождении, BW_{adj} — средняя скорректированная масса поросенка в гнезде при рождении, WW — молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут), WW_{adj} — скорректированная молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут).

* Значение *F*-критерия достоверно при $p < 0,05$ для соответствующего числа степеней свободы.

Были получены достоверные значения по критерию Фишера для маркера *IGF2* при исследовании фенотипических и генетических показателей молочности свиноматок (RNE_{WW} , $RNE_{WW_{adj}}$, EBV_{WW}) породы ландрас. С нашей точки зрения, выявленная взаимосвязь может объясняться лучшими характеристиками молочной продуктивности свиноматок, обла-

дающих предпочтительным генотипом по этому маркеру (табл. 4). В проведенных ранее исследованиях (22) установлено, что особи, несущие в своем генотипе аллели *A* по *IGF2*, характеризовались наименьшими значениями толщины шпика и выделялись более высокой скороспелостью. В то же время свиноматки с таким генотипом превосходили гетерозиготных и гомозиготных по альтернативному аллелю животных по показателю молочности. Стоит отметить, что показатель «молочность свиноматки», измеряемый как масса гнезда поросят в возрасте 21 сут, мог быть обусловлен скоростью роста поросят, то есть животные, несущие в своем генотипе желательные аллели по маркеру, имели большую скорость роста, позволившую им набрать большую массу к моменту отъема. Для крупной белой породы значимых различий по этому маркеру мы не выявили.

4. Средние значения фенотипов свиноматок (*Sus scrofa*) пород крупная белая и ландрас по исследуемым признакам в зависимости от генотипа по маркерам ($\mu \pm m$, ООО «Селекционно-гибридный центр», Воронежская обл., 2017-2018 годы)

Генотип по маркеру	<i>n</i> , опоросы	Средние значения фенотипических показателей (LS) по признаку						
		TNB	NBA	BW	BW _{adj}	WW	WW _{adj}	
Крупная белая порода (<i>n</i> = 2250 опоросов)								
<i>IGF2</i>	<i>AA</i>	1649	14,9±0,2	13,6±0,1	1,47±0,01	1,46±0,01	76,8±0,5	60,2±0,1
	<i>AG</i>	576	14,8±0,2	13,7±0,2	1,47±0,01	1,46±0,01	76,4±0,7	60,2±0,1
	<i>GG</i>	25	15,2±0,8	13,7±0,8	1,40±0,05	1,39±0,04	73,2±2,6	59,9±0,4
<i>ECR F18/FUT1</i>	<i>AA</i>	128	13,8±0,4*	12,2±0,3*	1,50±0,02*	1,45±0,02	76,5±1,2	60,3±0,2
	<i>AG</i>	759	15,0±0,2	13,7±0,2	1,45±0,01	1,44±0,01	76,8±0,6	60,2±0,1
	<i>GG</i>	1363	15,0±0,2	13,8±0,2	1,47±0,01	1,47±0,01	76,5±0,5	60,2±0,1
<i>ESR</i>	<i>AA</i>	129	14,7±0,4	13,4±0,3	1,44±0,02	1,42±0,01	75,0±1,2	60,3±0,2
	<i>AC</i>	817	14,6±0,2	13,3±0,2	1,48±0,01	1,46±0,01	77,1±0,6	60,2±0,1
	<i>CC</i>	1304	15,2±0,2*	13,9±0,2*	1,45±0,01	1,45±0,01	76,6±0,5	60,1±0,1
<i>MUC4</i>	<i>CC</i>	884	14,9±0,2	13,6±0,2	1,49±0,01	1,48±0,01	75,9±0,6	60,2±0,1
	<i>CG</i>	1034	14,7±0,2	13,5±0,2	1,46±0,01	1,44±0,01	76,3±0,6	60,3±0,1
	<i>GG</i>	332	15,0±0,3	13,6±0,3	1,43±0,01*	1,41±0,01*	76,6±0,8	60,1±0,1
Ландрас (<i>n</i> = 1360 опоросов)								
<i>IGF2</i>	<i>AA</i>	87	14,0±0,4	13,0±0,4	1,51±0,03	1,51±0,02	79,5±1,5*	62,3±0,3*
	<i>AG</i>	591	14,0±0,2	12,8±0,2	1,46±0,01	1,46±0,01	75,4±0,7	61,8±0,1
	<i>GG</i>	682	13,6±0,1	12,6±0,2	1,47±0,01	1,46±0,01	74,1±0,7	61,5±0,1
<i>ECR F18/FUT1</i>	<i>AA</i>	23	14,3±0,8	13,0±0,7	1,46±0,05	1,46±0,04	73,6±2,7	61,0±0,6
	<i>AG</i>	407	14,2±0,2	12,9±0,2	1,44±0,01	1,44±0,01	75,1±0,8	61,7±0,2
	<i>GG</i>	930	13,7±0,2	12,6±0,2	1,48±0,01	1,47±0,01	75,3±0,6	61,7±0,1
<i>ESR</i>	<i>AA</i>	759	13,8±0,2	12,6±0,2	1,46±0,01	1,45±0,01	75,1±0,7	61,7±0,1
	<i>AC</i>	496	14,0±0,2	12,9±0,2	1,48±0,01	1,47±0,01	75,6±0,7	61,7±0,2
	<i>CC</i>	105	13,9±0,4	12,9±0,3	1,51±0,02	1,51±0,02	74,0±1,3	61,7±0,3
<i>MUC4</i>	<i>CC</i>	517	13,8±0,2	12,7±0,2	1,49±0,01	1,48±0,01	74,4±0,8	61,7±0,2
	<i>CG</i>	715	13,9±0,2	12,8±0,2	1,47±0,01	1,46±0,01	75,7±0,7	61,8±0,1
	<i>GG</i>	128	13,6±0,3	12,5±0,3	1,43±0,02*	1,42±0,02*	75,0±1,2	61,6±0,2

Примечание. TNB — число поросят при рождении за один опорос, NBA — число живорожденных поросят за один опорос, BW — средняя масса поросенка в гнезде при рождении, BW_{adj} — средняя скорректированная масса поросенка в гнезде при рождении, WW — молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут), WW_{adj} — скорректированная молочность свиноматки (масса гнезда при отъеме на 21-е сут).

* Различия по отношению к группе с альтернативным гомозиготным генотипом статистически значимы при $p < 0,05$.

Установлено достоверное влияние генотипа животных крупной белой породы по маркеру *ECR F18/FUT1* на фенотип по признакам «число рожденных поросят», «средняя масса поросенка при рождении», а также «число живорожденных поросят в гнезде при рождении». Влияние ДНК-маркера на генетическую ценность особей подтверждалось для показателей многоплодия и средней массы поросенка при рождении. Так, свиноматки с генотипом *AA* по *ECR F18/FUT1* характеризовались достоверно меньшим числом рожденных поросят за один опорос (на 8,0-8,5 %), однако средняя масса этих поросят достоверно ($p < 0,05$) превосходила аналогичный показатель в других группах (на 2,0-3,0 %). По средним значениям оценок генетической ценности свиноматки с генотипом *AA* по признакам

многоплодия (TNB и NBA) достоверно уступали гетерозиготным и гомозиготным по альтернативному аллелю животным ($\bar{X}_{EBV(AA)} = -0,50$ и $-0,55$). Для группы свиней породы ландрас выявленная закономерность не нашла подтверждения, достоверных различий между особями с разными генотипами по анализируемым признакам мы не обнаружили.

Неоднозначные результаты были получены при исследовании влияния маркера *ESR* на признаки воспроизводства. Для животных крупной белой породы выявили достоверное ($p < 0,05$) влияние генотипа по этому маркеру на фенотипические показатели количества поросят при рождении (TNB и NBA) и на значения EBV для признака «средняя масса поросят при рождении». При этом свиноматки с генотипом *CC* отличались от остальных лучшими характеристиками (фенотипическими и генетическими). Влияние маркера *ESR* на фенотип свиней породы ландрас по показателям воспроизводства мы не установили, однако средние значения EBV по числу всех и живорожденных поросят оказались достоверно выше у животных с гетерозиготным генотипом: $\bar{X}_{EBV(AC)} = +0,10$, при том что $\bar{X}_{EBV(CC)} = 0,00$ и $\bar{X}_{EBV(AA)} = -0,10$. По признаку «средняя масса поросенка при рождении» лучшими показателями характеризовались свиноматки обеих пород с генотипом *CC*.

Генотипы свиней по маркеру *MUC4* оказались значимыми факторами для проявления изменчивости по признаку «средняя масса поросят при рождении» для животных обеих пород, причем достоверное влияние генотипов было обнаружено и для фенотипических (абсолютных и скорректированных), и для генетических оценок особей ($p < 0,05$). Свиноматки с генотипами *CC* и *CG* превосходили гомозиготных по аллелю *G* особей по абсолютному и скорректированному фенотипическому показателю массы поросенка при рождении (на 2,0-5,0 % для породы крупная белая и на 4,0-4,5 % для породы ландрас). Значения EBV свиноматок с генотипом *CC* в среднем были достоверно выше по сравнению с гетерозиготными животными и особями с генотипом *GG*: $\bar{X}_{EBV(CC)} = +0,01$ для породы крупная белая, $\bar{X}_{EBV(CC)} = 0,00$ для породы ландрас при отрицательных значениях в сравниваемых группах.

Проведенные нами ранее исследования не показали влияния полиморфизма по *IGF2* на воспроизводительные качества свиней крупной белой породы, а генотип *CC* по *ESR* был положительно связан с мясными и откормочными качествами (24). В ряде работ, посвященных поиску связи генетических вариантов по *ESR* с признаками продуктивности, продемонстрировано превосходство носителей аллеля *C* крупной белой породы по репродуктивным признакам (25, 26), что подтверждается и нашими данными.

Полиморфизм *ECR F18/FUT1* ассоциирован с устойчивостью к колибактериозу. Р. Ногак с соавт. (27), исследовав этот полиморфизм, сообщили о значительно меньшем многоплодии и снижении общего числа поросят в гнезде у свиноматок с генотипом *AA* в популяции свиней чернопестрой породы. В свою очередь, W.B. Вао с соавт. (28, 29) обнаружили, что по показателю размера гнезда при рождении носители генотипа *AA* у свиней породы дюрок и сутай превосходили носителей *AG* и *GG* генотипов. В наших исследованиях было показано превосходство носителей *AA* по общему числу рожденных и числу живорожденных поросят в опоросе, что согласуется с результатами, полученными W.B. Вао и коллегами. L. Fontanesi с соавт. (30), изучая полиморфизм в гене *MUC4*, обнаружили, что аллель *G*, связанный с восприимчивостью к ETEC (enterotoxigenic *Escherichia coli* K88), обуславливает более высокую скороспелость свиней

пород крупная белая ($P = 6,66E-04$) и ландрас ($P = 7,23E-12$), что свидетельствует об антагонистической ассоциации аллелей *MUC4* g.8227C>G по восприимчивости к ЕТЕС и характеристикам роста. А. Банникова (31) обнаружила превосходство свиней крупной белой породы с *CC* генотипом по многоплодию, однако в наших исследованиях значимой зависимости по этому признаку у свиней обеих пород выявлено не было.

Таким образом, нами подтверждено влияние некоторых генотипов по генетическим маркерам *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR*, *MUC4* на изменчивость фенотипических показателей воспроизводительных качеств свиней и характеристики их племенной ценности. Наилучшими показателями по признакам многоплодия выделялись животные с генотипами *AG* и *GG* по маркеру *ECR F18/FUT1* и *CC* по *ESR* (для крупной белой породы); наиболее высокие показатели средней массы поросят при рождении отмечены у свиноматок с генотипами *CC* и *CG* по маркеру *MUC4* (для обеих пород); лучшие значения по молочности выявлены у особей с генотипом *AA* по *IGF2* (для породы ландрас). Однако важно отметить, что для признаков фертильности животных характерна наиболее высокая обусловленность паратипическими факторами (более 90 %), а также аддитивными эффектами значительного количества генов и их комбинаций, влияющих (как положительно, так и отрицательно) на биологические механизмы функции воспроизведения, каждый из которых может оказаться доминирующим при получении итогового результата. Кроме того, воспроизводительные качества свиней характеризуются наличием генетических взаимосвязей, в том числе отрицательных. Например, для пары признаков «число живорожденных поросят за один опорос» и «средняя масса поросенка в гнезде при рождении» $r_g = -0,33$. Это существенно осложняет оценку влияния генетических маркеров на проявление исследуемых признаков и отбор животных при организации воспроизводства, поскольку особи, несущие в своем генотипе желательные аллели по одному маркеру, не всегда будут характеризоваться наличием желательных аллелей по другому.

Итак, в целом полученные результаты позволяют рекомендовать использование подходов маркерной селекции наряду с традиционными методами оценки генетического потенциала свиней (BLUP AM) по признакам фертильности на этапе принятия решения об отборе особи в селекционную группу или при выбраковке как маточного поголовья, так и хряков-производителей. При подборе родительских генотипов данные о генетической особенностях животных по маркерам *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR*, *MUC4* дадут возможность повысить частоту встречаемости желательных аллелей и генотипов, что позволит увеличить скорость генетического совершенствования популяций свиней пород крупная белая и ландрас по показателям фертильности.

ФГБНУ ФНЦ животноводства —

ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,

142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60,

e-mail: melnikovaee@vij.ru ✉, bardukv-nikolajj@mail.ru,

margaretformara@gmail.ru, kostolan@yandex.ru, alex_sermyagin85@mail.ru,

gottfried.brem@agrobiogen.de, n_zinovieva@mail.ru

Поступила в редакцию

25 декабря 2018 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2019, V. 54, № 2, pp. 227-238

THE STUDY OF EFFECT OF GENOTYPES FOR DNA MARKER ON REPRODUCTIVE QUALITIES OF SOWS OF LARGE WHITE AND LANDRACE BREEDS

E.E. Melnikova, N.V. Bardukov, M.S. Fornara, O.V. Kostyunina, A.A. Sermyagin,

Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail melnikovae@vij.ru (✉ corresponding author), bardukv-nikolajj@mail.ru, margaretfornara@gmail.ru, kostolan@yandex.ru, alex_sermyagin85@mail.ru, gottfried.brem@agrobiogen.de, n_zinovieva@mail.ru

ORCID:

Melnikova E.E. orcid.org/0000-0002-7498-1871

Bardukov N.V. orcid.org/0000-0002-5497-2409

Fornara M.S. orcid.org/0000-0002-8844-177X

Kostyunina O.V. orcid.org/0000-0001-8206-3221

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

The equipment of the Center for Biological Resources and Bioengineering of Farm Animals (Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry) was used to conduct the study.

The studies were performed with the support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, a unique project number RFMEFI60417X0182.

Received December 25, 2018

doi: 10.15389/agrobiology.2019.2.227eng

Abstract

The genetic progress by low-inherited reproduction traits in pigs can be increased by integrating into breeding programs the DNA markers, which are associated with quantitative trait loci (QTL) of reproductive qualities (marker selection, MAS). The aim of the present study was to assess the effect of DNA markers *IGF2* (insulin-like growth factor 2), *ECR F18/FUT1* (*Escherichia coli* F18 receptor), *ESR* (estrogen receptor) and *MUC4* (mucin 4) on the fertility traits of Large White and Landrace sows. The studied traits included the total number of piglets born per litter (TNB); number of piglets born alive per litter (NBA); average birth weight (BW) and adjusted birth weight (BW_{adj}); weight at weaning at 21 days (WW) and adjusted weight at weaning at 21 days (WW_{adj}). The genotypes frequencies of the analyzed markers were determined. Besides we identified significant deviations of the genotype frequencies from the population equilibrium for Large White breed by the *IGF2* gene ($p < 0.01$) and Landrace breed by the *IGF2* ($p < 0.01$), *ECR F18/FUT1* ($p < 0.01$) and *MUC4* ($p < 0.001$). The homozygosity coefficient according to Robertson (Ca) was the highest for genotypes for *IGF2* and *ECR F18/FUT1*. The values of this parameters reached 0.76 and 0.65 for Large White breed against 0.60 and 0.72 for Landrace breed, respectively. We calculated the heritability coefficients for the analyzed traits, which were 0.165-0.179 for TNB, 0.100-0.155 for NBA, 0.232-0.338 for BW, and 0.010-0.115 for WW. Based on the developed equations, breeding values of pigs were determined using the BLUP AM method. The *IGF2* marker showed a significant effect on the weight at weaning for Landrace sows (PHE_{WW}, PHE_{WWadj}, EBV_{WW}); individuals with genotypes AA and AG were the best. The genotype for *ECR F18/FUT1* significantly influenced the phenotype and breeding value of sows for the number of piglets born and for the birth weight of piglets. Sows with the AA genotype were characterized by a lower number of piglets born (by 8.0-8.5 %), and by a higher average birth weight (by 2.0-3.0 %). The significant effects of the *ESR* on TNB and NBA and on EBV values for birth weight were revealed: the sows of both breeds with CC genotype for *ESR* were characterized by highest average piglet weight at birth. We found the significant effect of *MUC4* on birth weight of piglets for both breeds. Sows with CC and CG genotypes were superior comparing to individuals, which are homozygous for the G allele. Thus, using the marker assisted selection along with traditional methods for assessing the genetic potential of pigs (BLUP AM) will significantly improve the efficiency of breeding measures on the fertility traits.

Keywords: pigs, Large White breed, Landrace, *IGF2*, *ECR F18/FUT1*, *ESR*, *MUC4*, linear regression, fertility traits, estimated breeding values, marker assisted selection.

REFERENCES

1. Torres Filho R.A., Torres R.A., Lopes P.S., Pereira C.S., Euclides R.F., Агаџо С.V., Silva M.A. Genetic trends in the performance and reproductive traits of pigs. *Genetics and Molecular Biology*, 2005, 28(1): 97-102 (doi: 10.1590/S1415-47572005000100017).
2. Radojkovic D., Petrovic M., Radovic C., Parunovic N., Popovac M., Gogic M. Heritability and correlation of litter traits in pigs determined by REML method. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 2012, 28(4): 771-778 (doi: 10.2298/BAH1204771R).
3. Mel'nikova E.E., Sermyagin A.A., Kharitonov S.N., Konte A.F., Trebunskikh E.A., Zinov'eva N.A. *Svinovodstvo*, 2019, 1: 13-17 (in Russ.).
4. Ye J., Tan C., Hu X., Wang A., Wu Z. Genetic parameters for reproductive traits at different parities in Large White pigs. *Journal of Animal Science*, 2018, 96(4): 1215-1220 (doi: 10.1093/jas/sky066).
5. Spötter A., Distl O. Genetic approaches to the improvement of fertility traits in the pig. *The Veterinary Journal*, 2006, 172(2): 234-247 (doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.013).
6. Wakchaure R., Ganguly S., Praveen P.K., Kumar A., Sharma S., Mahajan T. Marker assisted

- selection (MAS) in animal breeding: a review. *J. Drug. Metab. Toxicol.*, 2015, 6: e127 (doi: 10.4172/2157-7609.1000e127).
7. Rothschild M., Jacobson C., Vaske D., Tuggle C., Wang L., Short T., Eckardt G., Sasaki S., Vincent A., McLaren D., Southwood O., van der Steen H., Mileham A., Plastow G. The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(1): 201-205 (doi: 10.1073/pnas.93.1.201).
 8. Wu Z.F., Liu D.W., Wang Q.L., Zeng H.Y., Chen Y.S., Zhang H. Study on the association between estrogen receptor gene (ESR) and reproduction traits in landrace pigs. *Acta Genetica Sinica*, 2006, 33(8): 711-716 (doi: 10.1016/S0379-4172(06)60103-0).
 9. Goliášová E., Dvořák J. The oestrogen receptor gene (ESR) PvuII polymorphism allele frequencies in Czech Large White and Landrace. *Acta univ. agric. et silvic. Mendel. Brun.*, 2005, LIII(2): 33-38.
 10. Omelka R., Bauerova M., Mlynek J., Buchova B., Peskovicova D., Bulla J. Effect of the estrogen receptor (ESR) gene on reproductive traits of Large White, White Meaty and Landrace pigs. *Czech J. Anim. Sci.*, 2005, 50(6): 249-253 (doi: 10.17221/4165-CJAS).
 11. Kostyunina O.V., Svezhentseva N.A., Zinov'eva N.A., Shakhin A.V., Dotsev A.V., Sizareva E.I., Shavyrina K.M., Gladyr' E.A., Ernst L.K. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2011, 10: 57-58 (in Russ.).
 12. Giniyatullin I.I., Rakhmatov L.A., Akhmetov T.M., Mullakhmetov R.R., Tyul'kin S.V. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny im. N.E. Baumana*, 2016, 1: 107-109 (in Russ.).
 13. Kolosov A.Yu., Shirokova N.V., Maksimov G.V., Leonova M.A., Radyuk A.V. *Agrarnyi vestnik Urala*, 2016, 2(144): 17-19 (in Russ.).
 14. Wang S.J., Liu W.J., Yang L.G., Sargent C.A., Liu H.B., Wang C., Liu X.D., Zhao S.H., Af-fara N.A., Liang A.X., Zhang S.J. Effects of FUT1 gene mutation on resistance to infectious disease. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, 39(3): 2805-2810 (doi: 10.1007/s11033-011-1039-0).
 15. Zhu S., Liu Y., Dong W., Zheng X., Zhu G., Wu S., Bao W. Polymorphism of FUT1 gene M307 and its relationship with partial immune indexes and economic traits in Yorkshire pigs. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2014, 9(4): 253-261 (doi: 10.3923/ajava.2014.253.261).
 16. Getmantseva L.V., Mikhailov N.V., Kolosov A.Yu., Radyuk A.V. *Izvestiya NV AUK*, 2013, 3(31): 1-3 (in Russ.).
 17. Jørgensen C.B., Cirera S., Archibald A. L., Anderson L., Fredholm M., Edfors-Lilja I. *Porcine polymorphisms and methods for detecting them. International application published under the patent cooperation treaty (PCT)*. PCT/DK2003/000807 or WO2004/048606-A2. 2004.
 18. Balcells I., Castelló A., Mercadé A., Noguera J.L., Fernández-Rodríguez A., Sánchez A., Tomàs A. Analysis of porcine MUC4 gene as a candidate gene for prolificacy QTL on SSC13 in an Iberian × Meishan F₂ population. *BMC Genetics*, 2011, 31(12): 93 (doi: 10.1186/1471-2156-12-93).
 19. Van Laere A.S., Nguyen M., Braunschweig M., Nezer C., Collette C., Moreau L., Archibald A.L., Haley C.S., Buys N., Tally M., Andersson G., Georges M., Andersson L. A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, 2003, V(425): 832-836 (doi: 10.1038/nature02064).
 20. Kostyunina O.V., Kramarenko S.S., Svezhentseva N.A., Sizareva E.I., Zinov'eva N.A. The association of IGF2 with productive traits of pigs of large white breed in the aspect of sexual differentiation. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2015, 50(6): 736-745 (doi: 10.15389/agrobiology.2015.6.736eng).
 21. Karpushkina T.V., Kostyunina O.V., Sizareva E.I., Zinov'eva N.A. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2016, 30(6): 82-85 (in Russ.).
 22. Melnikova E.E., Bardukov N.V., Fornara M.S., Kostyunina O.V., Sermyagin A.A., Zaitsev A.M., Zinov'eva N.A. Effects of genotypes for IGF2, CCKAR and MC4R on the phenotypic estimations and breeding values for productive traits in pigs. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2018, 53(4): 723-734 (doi: 10.15389/agrobiology.2018.4.723eng).
 23. Misztal I., Tsuruta S., Strabel T., Auvray B., Druet T., Lee D.H. BLUPF90 and related programs (BGF90). *Proc. 7th World Congress on genetics applied to livestock production*. Montpellier, Communication, 2002, 28-27, 28: 21-22.
 24. Kostyunina O.V., Svezhentseva N.A., Zinov'eva N.A., Dotsev A.V., Shakhin A.V., Sizareva E.I., Gladyr' E.A. Effect of ESR and IGF2 marker genotypes on the breeding values of the large white boars. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2011, 6: 54-59 (in Engl.).
 25. Horogh G., Zsolnai A., Komiósi I., Nyíri A., Anton I., Fésüs L. Oestrogen receptor genotypes and litter size in Hungarian Large White pigs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2005, 122(1): 56-61 (doi: 10.1111/j.1439-0388.2004.00483.x).
 26. Polozyuk O.N. *Teoreticheskoe obosnovanie i prakticheskoe ispol'zovanie DNK-genotipirovaniya v selektsii svinei. Avtoreferat doktorskoi dissertatsii [Theoretical substantiation and practical use of DNA genotyping in pig breeding*. DSc. Thesis]. Stavropol', 2013 (in Russ.).

27. Horák P., Urban T., Dvořák J. The *FUT1* and *ESR* genes – their variability and associations with reproduction in Přeštice Black-Pied sows. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2005, 122(3): 210-213 (doi: 10.1111/j.1439-0388.2005.00502.x).
28. Bao W.B., Wu S.L., Cao J.J., Huang X.G., Chen G.H. Polymorphism of *FUT1* gene and its relationship with litter size in Duroc pigs. *Chin. J. Anim. Sci.*, 2009, 3: 5-7.
29. Bao W.B., Ye L., Pan Z.Y., Zhu J., Zhu G.Q., Huang X.G., Wu S.L. Beneficial genotype of swine *FUT1* gene governing resistance to *E. coli* F18 is associated with important economic traits. *Journal of Genetics*, 2011, 90(2): 315-318 (doi: 10.1007/s12041-011-0059-9).
30. Fontanesi L., Bertolini F., Dall'Olio S., Buttazzoni L., Gallo M., Russo V. Analysis of association between the *MUC4* g.8227C>G polymorphism and production traits in Italian heavy pigs using a selective genotyping approach. *Animal Biotechnology*, 2012, 23(3): 147-155 (doi: 10.1080/10495398.2011.653462).
31. Bannikova A.D. *Polimorfizm DNK-markerov, assotsirovannykh s vosproizvoditel'nymi kachestvami, u svinei porod krupnaya belaya i iorkshir. Kandidatskaya dissertatsiya* [Polymorphism of DNA markers associated with reproductive qualities in Large White and Yorkshire pigs. PhD Thesis]. Dubrovitsy, 2012 (in Russ.).