

УДК 636.2.034.082.2

DOI: <https://doi.org/10.31073/abg.71.09>

ВПРОВАДЖЕННЯ ГЕНОМНОЇ ОЦІНКИ ПЛЕМІННОЇ ЦІННОСТІ БУГАЇВ В СЕЛЕКЦІЇ МОЛОЧНОГО СКОТАРСТВА. УСПІХИ ТА ВИКЛИКИ: ОГЛЯД

О. В. КРУГЛЯК, Т. О. КРУГЛЯК, А. П. КРУГЛЯК

Інститут розведення і генетики тварин імені М.В. Зубця НААН (Чубинське, Україна)

<https://orsid.org/0000-0001-7963-4564> – О. В. Кругляк

<https://orsid.org/0000-0002-8410-3191> – Т. О. Кругляк

<https://orsid.org/0000-0002-1512-6576> – А. П. Кругляк

ovokrug@gmail.com

Відкриття секвенування геному стало одним із найбільших досягнень у розробці засобів, що використовуються для підвищення ефективності селекції і відтворення тварин великої рогатої худоби у багатьох країнах світу. Методи геномної селекції впроваджуються практично в усіх галузях тваринництва від прогнозування племінної цінності тварин за основними господарськи корисними ознаками, до контролю за ступенем спорідненості, рівнем відтворювальної здатності, обмінними процесами в організмі, резистентності, тривалості господарського використання тварин та інше. **Метою** статті є висвітлення основних напрямів розвитку та результатів впровадження методу геномної оцінки племінної цінності бугаїв в країнах із розвинутою галуззю молочного скотарства, його вплив на формування біологічних і господарськи корисних ознак тварин нових поколінь та можливостей його використання для генетичного вдосконалення тварин молочних порід України. Проведено аналіз публікацій зарубіжних вчених та практиків галузі молочного скотарства США, Австралії, Нової Зеландії, Нідерландів, Китаю, Південної Кореї та інших країн, які є розробниками технології геномної селекції у тваринництві, продовжують її удосконалювати та впроваджують у виробництво. Особливу увагу приділено дослідженням із розробки методів геномної оцінки тварин, точності прогнозування геномної племінної цінності бугаїв за продуктивними ознаками, впливу скорочення тривалості інтервалу між поколіннями та зниження коефіцієнта інбридингу в породах на підвищення генетичного прогресу за молочною продуктивністю та викликам, що виникають за впровадження методу геномної оцінки при оптимізації програм селекції тварин молочного напрямку продуктивності. Проведено аналіз публікацій, що розкривають перспективи секвенування геному всіх бугаїв, виявлення нових генів, які асоціюють із певними господарськи корисними ознаками та мутацій, що не були виявлені у попередніх поколіннях та обґрунтовано важливість вивчення та впровадження інноваційних селекційних прийомів методу геномної селекції бугаїв в молочному скотарстві України.

Ключові слова: геномна оцінка, геномна племінна цінність, локуси кількісних ознак, генераційний інтервал, геномний коефіцієнт інбридингу, поліморфізм, загальногеномне секвенування

THE IMPLEMENTATION OF BULLS GENOMIC ASSESSMENT BREEDING VALUE IN DAIRY CATTE SELECTION. SUCCESS AND CHALLENGES: A REVIEW

O. V. Kruhliak, T. O. Kruhliak, A. P. Kruhliak

Institute of Animal Breeding and Genetics nd. a. M.V. Zubets of NAAS (Chubynske, Ukraine)

The discovery of genome sequencing has been one of the greatest advances in the development of tools used to improve the efficiency of cattle breeding and reproduction over the past decade in

*many countries around the world. This technology is being implemented in almost all areas of animal husbandry, from predicting the breeding value of animals based on the main economically useful traits, to monitoring metabolic processes in the body, resistance, duration of economic use of animals, and more. **The aim of the article** is to analyse the results of the implementation of the genomic assessment method of the breeding value of bulls in countries with a developed dairy industry, its impact on the formation of biological and economically useful traits of animals of new generations and the possibilities of its use for the genetic improvement of dairy animals in Ukraine. An analysis of publications by foreign scientists and practitioners in the dairy industry of the USA, Australia, New Zealand, the Netherlands, China, South Korea and other countries, who are developers of genomic breeding technology in livestock farming and continue to improve it, was carried out. Particular attention is paid to research on the development of methods for genomic assessment of animals, the accuracy of predicting the genomic breeding value of bulls by productive traits, the impact of reducing the duration of the generation interval and reducing the inbreeding coefficient in breeds on increasing genetic progress in milk productivity and the challenges that arise when implementing genomic assessment in optimizing breeding programs for dairy cattle. An analysis of publications was conducted, that reveal the prospects of sequencing all bulls to identify new genes associated with certain economically useful traits and mutations, that were not detected in previous generations and investigated possibilities of study and implementing genome estimation of breeding value of bulls in Ukraine.*

Keywords: genomic assessment, genomic breeding value, quantitative trait loci, generation interval, genomic inbreeding coefficient, polymorphism, genome-wide sequencing

Вступ. Тривалий час (1965–2010 рр.), якісне поліпшення молочних порід худоби проводилось шляхом широкого використання бугаїв-лідерів породи, відселекціонованих в результаті оцінки за родоводом, показниками власної продуктивності та якістю потомства (традиційна система оцінки племінної цінності бугаїв). З початком статевої зрілості (10–15 міс.) від бугаїв отримували по 2–3 тис. спермодоз, яку використовували для штучного осіменіння корів, із розрахунку одержання по 100 дочок у господарствах різних категорій, продуктивність яких порівнювали із даними їхніх ровесниць (випробування за якістю потомства, фенотипом). Одержані дані молочної продуктивності дочок, відкореговані на вплив умов зовнішнього середовища, дозволяли досить точно оцінити племінну цінність бугаїв. Широке використання виявлених, таким способом, бугаїв-лідерів забезпечувало досягнення високого генетичного прогресу. Недоліком цього методу селекції залишалась надто довга (не менше 6–7 років) тривалість його селекційного циклу (період між народженням бугая та одержанням результатів оцінки його племінної цінності за фенотипом). Вартість, одержаної в такий спосіб, оцінки племінної цінності одного бугая-поліпшувача була також високою і становила десятки тисяч доларів.

У 2009 році була реалізована геномна селекція, згідно якої племінних тварин відбирають на основі їх генетичної цінності, прогнозованої на основі генетичних маркерів, розподілених по всьому геному – геномна оцінка, (Meuwissen et al., 2001). Методи геномної селекції дозволяють проводити ранню оцінку племінної цінності бугаїв, не очікуючи результатів їх оцінки за фенотипом, мають високу точність, забезпечують зниження інтервалу між поколіннями, який не обмежується віком тварини та підвищення інтенсивності селекції, при не високій вартості генотипування. Ця технологія впроваджується практично в усіх галузях тваринництва від прогнозування племінної цінності тварин за основними господарськи корисними ознаками, до контролю за ступенем спорідненості, обмінними процесами в організмі, резистентності, тривалості господарського використання тварин та інше. **Метою** даної роботи є огляд та аналіз основних досягнень розробки та наукових методів геномної оцінки племінної цінності бугаїв молочних порід в країнах із розвинутим молочним скотарством та можливостей їх використання для генетичного вдосконалення тварин молочних порід України. Особливу увагу звернуто на дослідження, щодо підвищення точності прогнозування ге-

номної племінної цінності тварин за продуктивними ознаками, впливу скорочення тривалості інтервалу між поколіннями та інбредної депресії на підвищення генетичного прогресу молочної продуктивності, встановленню нових генів, що асоціюють із певними ознаками молочної продуктивності корів та викликає, що виникають при оптимізації програм селекції тварин з впровадженням методу оцінки геномної племінної цінності тварин.

Матеріал і методи досліджень. Методи дослідження – загальнонаукові (аналіз, синтез), бібліографічні, пошукові, порівняльні. Проаналізовано спеціальну та оглядову літературу, в якій висвітлено результати впровадження методу геномної оцінки племінної цінності бугаїв та його впливу на генетичне вдосконалення тварин молочних порід. Наведено широке коло результатів наукових досліджень зарубіжних авторів, в яких висвітлені питання розроблення та імплементації методу геномної оцінки племінної цінності бугаїв молочних порід.

Результати досліджень. Геноміка: історія та передумови.

Геноміка стала передовою технологією завдяки своїй еволюції від секвенування геному, включаючи такі підходи, як загальногеномні дослідження (GWAS), повногеномне прогнозування (WGP) і загальногеномний вибір складних ознак (Kadarmidleen et al., 2014).

На початку 1990-х рання генетична оцінка ідентифікувала локуси кількісних ознак (QTL) за допомогою мікросателітно-розсіяних маркерів, які корелювали з варіацією кількісних ознак у фенотипі популяції (Boichard, 2012). Перші аналізи секвенування генома великої рогатої худоби були проведені на тваринах герефордської породи (Elsik et al., 2009). Пізніше був секвенований геном тварин голштинської породи як еталонний для молочної худоби (Kokss et al., 2013). В результаті аналізу секвенування у великої рогатої худоби було встановлено близько 22000 генів, важливих для селекції молочної худоби (Stafuzza et al., 2017). Перший комерційний чіп для генотипування, що включає мононуклеотидні поліморфізми (близько 54000 SNP) було запущено у 2007 році, що дало можливість проводити геномну оцінку тварин кількох молочних порід (голштинська, джерсейська та бура швіцька) у США, починаючи з 2009 року, а пізніше в айрширській (2013) та гернзейській (2016) породах (Wiggans et al., 2017). Оприлюднення повних геномних послідовностей дозволило використати вискоелективні генетичні маркери (від 10000 до 1000000 SNP), покращивши, таким чином, передбачення ознак. Ця технологія потребує високопродуктивних платформ генотипування (матриці ДНК або SNP-чіп). Крім того, інші технології, такі як аналіз профілю експресії генів за допомогою ДНК-мікрочипів (MGEP), почали широко використовувати у дослідженнях функціональної геноміки або транскриптомії. В останній період геноміка/транскриптоміка, заснована на чіпах SNP або мікроматрицях, замінюється технологіями секвенування наступного покоління (NGS), пов'язаними зі статистично-обчислювальною біологією та біоінформатикою (Carthy et al., 2019). Останнім часом разом із бурхливим розвитком технології секвенування та зниження її вартості, геномна селекція (GS) з використанням генотипів, виявлених шляхом секвенування повного генома (WGS), замість масиву SNP, привернула інтереси науковців геномної селекції. Мотивацією використання даних послідовності всього геному стало підвищення точності відбору тварин та полегшення реалізації геномної селекції порід (Meuwissen et al., 2010; Hayes et al., 2013). Щоб охопити варіанти всього геному, зазвичай потрібна глибина секвенування від 10x до 20x (Jiang et al., 2019). Точність врахування вимірюється за двома критеріями, тобто генотиповою відповідністю та генотиповою точністю. Генотипова відповідність визначається як частка правильно визначених генотипів, а генотипова точність визначається як квадрат кореляції Пірсона коефіцієнт (r^2) між очікуваними і типізованими за фенотипом генотипами (Brawning et al., 2009).

Аналіз генетичної оцінки племінної цінності тварин, визначений на основі родоводу став менш ефективний і менш точний, ніж геномним методом. Проте використання даних родоводу з інформацією, отриманою за допомогою геноміки, було доцільним, оскільки об'єднання цих даних значно підвищувало точність прогнозування ознак тварин молоч-

них порід (Aguilar et al., 2010). Goddard, 2009, повідомляє що геноміка сама по собі призводить до швидшого зниження реакції генетичного відбору, ніж фенотиповий відбір, якщо нові маркери та ознаки постійно не додаються до прогнозу генетичної цінності. Коли в селекції використовується один батько, генетична різноманітність значно зменшується. Крім того, оцінка компонентів дисперсії за геномними та фенотиповими даними для одного або двох поколінь менш точна, ніж для трьох поколінь, що робить розрахунок спадковості менш точним при використанні генотипів від обраних тварин (Cesarany et al., 2019). За даними (Gao et al., 2019), компоненти дисперсії є незміщеними, коли геномне найкраще лінійне неупереджене передбачення (BLUP) включало дані до геномного відбору. Тому, наразі включають в аналіз усі геномні та фенотипові дані для підвищення точності прогнозу (Aldridge et al., 2020).

Нарешті, щоб розшифрувати та пов'язати функціональні можливості нових ознак молочної худоби, в геноміку були інтегровані інші «омічні» технології, такі як епігеноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, метагеноміка та метатранскриптоміка (Sunh et al., 2019). На думку автора, з метою підвищення точності оцінки поточних та майбутніх ознак, вкрай важливо пов'язувати ці технології з фізіологічними, метаболічними, поведінковими процесами та екологічними факторами.

Основні завдання та розвиток методу геномної оцінки тварин. Основними завданнями методу геномної оцінки тварин ставились:

- одержати оцінку племінної цінності тварин в ранньому віці з відносно високою точністю;

- скоротити інтервал між поколіннями;

- підвищити інтенсивність селекції молодих бугаїв у групу батьків-бугаїв нових поколінь;

- підвищити рівень генетичного прогресу молочної продуктивності порід;

- виявити нові селекційні ознаки, за якими можна було б здійснювати селекцію за вибором власника тварини. Для цього було розроблено декілька методів геномної оцінки племінної цінності тварин. Першим методом, який використовували для оцінки геномної племінної цінності (gEBV) тварин був простий BLUP, (Meuwissen et al., 2001), який враховував ефекти всіх малих SNPs, вибраних із одного і того ж нормального розподілу. Був також використаний байєсовський підхід (Bayes A), за допомогою якого можна було відслідковувати невелике число QTL, із суттєвими ефектами та метод геномного найкращого лінійного неупередженого прогнозування – геномний (gBLUP).

Точність геномної племінної цінності бугаїв (gEBV) була низькою, але дещо вищою порівняно із показником племінної цінності бугаїв, визначеною за фенотипом. В науковій праці (Ben Hayes, 2019) наведено ретроспективне порівняння точності значень оцінки племінної цінності бугаїв, визначених різними методами (табл. 1).

1. Точність значень геномної оцінки племінної цінності бугаїв, розрахованих різними методами (дані за 2003 рік, Ben Jey Hayes, 2019)

Ознака	Число SNPs,	Точність оцінок		
		фенотипова	геномна	комплексна
Австралійський індекс селекції	3889	0,38	0,44	0,48
Індекс довічного прибутку NM\$	3414	0,35	0,53	0,55
Загальний білок в молоці	4055	0,28	0,45	0,48
Вміст білка в молоці	4369	0,20	0,29	0,36
Фертильність (n = 332)	3090	0,16	0,18	0,14

Достовірність значень племінної цінності молодих бугаїв становила від 20 до 67%. Досягнута надійність залежала від рівня успадкування оцінюваної ознаки, кількості бугаїв у контрольній популяції, статистичного методу, використаного для оцінки ефектів поліморфізму мононуклеотиду в контрольній популяції, та методу, використаного для розрахунку надійності. Байєсівський метод оцінки геномної племінної цінності бугаїв за ознаками молочної

продуктивності характеризувався дещо вищим (на 2–7%) показником надійності, окрім ознаки фертильності. Це підтверджувало можливість подальшого удосконалення методу оцінки геномної племінної цінності бугаїв за ознаками молочної продуктивності, над яким працювали генетики багатьох країн протягом наступних 10 років (2010–2020 рр.).

Методи геномної оцінки офіційно почали впроваджувати у 2009 році. Найбільш широко їх використовують в селекції молочної худоби, що сприяє підвищенню біологічного та генетичного прогресу за рядом господарськи корисних ознак. (Suravajhala et al., 2016).

Геномну племінну цінність тварини оцінюють на ранньому етапі її життя без результатів її оцінки за фенотипом, шляхом поєднання генотипів ДНК для багатьох тисяч локусів з існуючими базами даних ідентифікації, індексу родоvodu (адитивне успадкування) та інформації про фенотипову оцінку мільйонів тварин даної породи (референтна популяція). За даними (Misztal et al., 2020), включення геномної інформації підвищує надійність оцінки племінної цінності порівняно із традиційним середньо батьківським індексом на 3–48%.

Наразі, методи геномної оцінки племінної цінності тварин суттєво удосконалені (Van Raden, 2019; Wang et al., 2021). Вони відрізняються між собою за часткою SNPs-маркерів, які впливають на фенотип тварини, від невеликої кількості гаплотипів із великим ефектом до всіх SNPs-маркерів із малими ефектами успадкування кількісних ознак (повногеномне прогнозування (WGP)), об'єднанням біологічної інформації в геномне прогнозування та локалізацією молекулярних маркерів у різних мультикласах біологічної інформації (RH BLUP, Bayes A, Bayes B, Bayes Lasso). Отримані оцінки ефектів SNPs-маркерів або гаплотипів використовують для прогнозування адитивних генетичних племінних цінностей тварин. Метод геномної оцінки племінної цінності бугаїв включає в себе результати фенотипової оцінки, даних родоvodu (проміжне успадкування) та результатів аналізу генетичних ефектів всіх SNPs-маркерів із малими ефектами та гаплотипами успадкування кількісних ознак. Для оцінки племінної цінності великої кількості генотипованих та негенотипованих тварин найчастіше використовують метод однокроковий геномний найкращий лінійний неупереджений предиктор (single step genomic BLUP – ssGBLUP), який підходить для широкого спектру статистичних моделей (Cesarani et al., 2015, Li et al., 2017).

Досягнення точності результатів прогнозування геномної племінної цінності. Досягнення точності геномних досліджень та їх високої повторюваності з даними, одержаними в результаті традиційної оцінки є одним із основних напрямків досліджень геномної селекції. Встановлено, що точність геномної оцінки підвищується із збільшенням розміру референтної популяції та підвищенням рівня успадкованості даної ознаки (Goddard, 2009).

Станом на 2017 рік, повторюваність геномних прогнозів племінної цінності бугаїв голштинської породи США за основними господарськи корисними ознаками була досягнута, в середньому на рівні 71%–75%, а джерсейської – 65% (Van Raden et al., 2018; Wiggans et al., 2017), за ознаками екстер'єру – 70,0; здоров'я – 60,0; легкістю отелень – 62%. Найвищий рівень надійності методу прогнозування встановлено між коефіцієнтом інбридингу, визначеним геномним методом та на основі родоvodu тварин – $r = 0,62$ – $0,97$ %, (Van Raden, 2020). Pryse et al., 2018 встановили, що геномна надійність для різних ознак, оцінених у молочних порід великої рогатої худоби, становить від 60 до 75%, а для нових ознак вона може бути нижче 50%. Таким чином, нижча геномна надійність нових ознак може знизити загальну надійність індексу довічного прибутку (NM\$). Завдяки обміну даними геномної оцінки між країнами вдалось підвищити точність прогнозування племінної цінності тварин за різними ознаками до 65–75% (Guarini, et al., 2019). Саме бугаїв із таким рівнем точності прогнозування племінної цінності тварин за різними ознаками відбирали для використання у відтворенні. Комітет селекції молочного скотарства Інтербулу, в серпні 2023 року, опублікував нові дані щодо рівня повторюваності результатів оцінки бугаїв за основними господарськи корисними ознаками (табл. 2)

2. Повторюваність результатів оцінки бугаїв за основними господарськи корисними ознаками (серпень 2023 р.) Guinan, F., 2023

Ознака	Передбачена передавальна здатність			Повторюваність, %		
	геномна в середньому	традиційна в середньому	різниця	геномна в середньому	традиційна в середньому	різниця
Надій	1052	937	115	81	35	46
Молочний жир	80,7	69,6	11,1	81	35	46
Загальний білок	48,3	42,6	5,7	81	35	46
Тривалість продуктивного використання	4,0	2,8	1,2	76	26	50
Життєздатність	0,9	0,0	0,9	72	18	54
Заплідненість дочок, %	-0,6	-0,9	0,3	76	26	50
Захворювання на мастит	1,4	0,9	0,5	72	22	50
Вік першого отелення	2,3	1,2	1,1	72	20	52

Методи геномного аналізу генетичних ознак тварин. Протягом останніх 10 років було розроблено декілька методів геномного аналізу генетичних ознак молочних корів за їх продуктивністю, відтворенням, здоров'ям, добробутом, ознаками лінійного типу та адаптивності тварин. Ряд авторів (Schorke et al., 2016, Van Raden, 2020) підкреслюють перспективи використання геномного методу оцінки тварин як вирішального методу селекції порід молочного напрямку продуктивності, і наголошують на великій актуальності та застосовності цих знань при складанні селекційних програм, для включення додаткових альтернативних ознак у селекційні індекси.

Використання методу геномної оцінки племінної цінності бугаїв в селекції молочної худоби. Після впровадження методу геномної селекції (2009 рік) генетичне поліпшення тварин постійно підвищувалось (Garcia-Ruiz, 2016, Van Raden, 2020, Guinan et al., 2023, Scott et al., 2021, Ruban, et al., 2023). Стало можливим залучати до визначення геномної племінної цінності чисельніше поголів'я молодих бугаїв, суттєво підвищити інтенсивність їх добору для відтворення стад та значно скоротити інтервал між поколіннями. За цей період інтервал між поколіннями бугаїв (батьків) корів голштинської породи в США знизився із 7 до 4 та до 2,0 років (Garcia – Ruiz et al., 2016, Guinan et al., 2023). За даними Bayode et al., 2020 середній інтервал між поколіннями з 1990 по 2018 рік за 4 шляхами відбору батьків бугаїв голштинської породи (рис. 1, ліворуч) скоротився із 8,1 до 2,5 років, а джерсейської – із 8,3 до 3,4 років (рис. 1, праворуч), матерів бугаїв – із 5,8 до 2,2 та із 5,0 до 2,8 років відповідно.

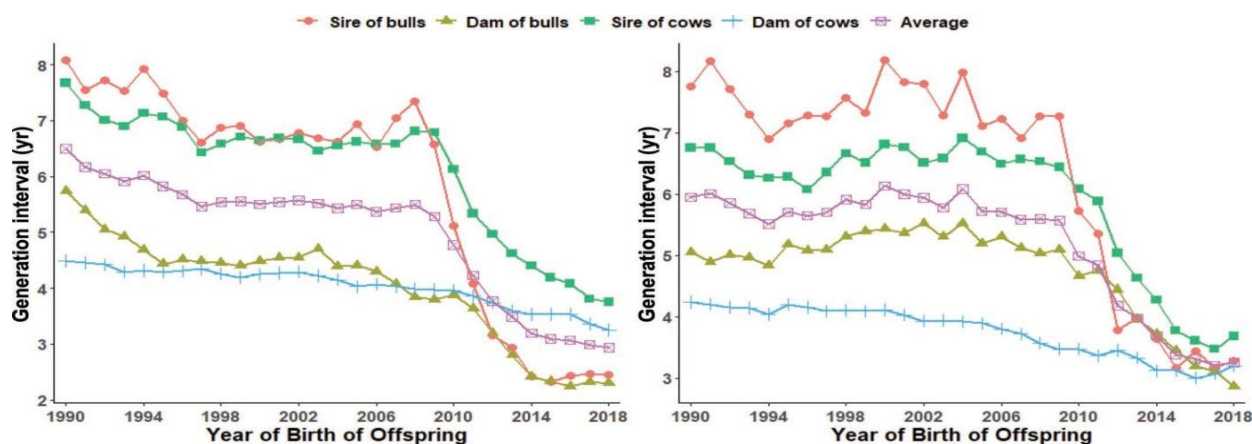


Рис. 1. Динаміка тривалості інтервалу між поколіннями з 1990 по 2018 роки для 4 шляхів відбору (ліворуч - голштинська порода; праворуч – джерсейська), Джерело: публікація Байоде зі співавторами (Bayode et al., 2020).

Підвищення рівня племінної цінності бугаїв нових генерацій. Використання геномної селекції в останні роки сприяло суттєвому підвищенню рівня племінної цінності бугаїв нових генерацій та ряду ознак молочної продуктивності маточного поголів'я голштинської худоби в США (Taylor et al., 2018). Середнє значення племінної цінності 100 найкращих бугаїв голштинської породи США, перевірених за потомством на 100 дочках і більше у кожного, у 2015 році, за індексом довічного прибутку підвищилось у 2, а молодих бугаїв (геномна племена цінність), – у 3,5–4,0 рази), (Van Raden, 2019), порівняно із рівнем за 2008 рік (до офіційного впровадження геномної оцінки).

За даними (Guinan et al., 2023), у 2017 році було проведено геномну оцінку племінної цінності понад 2 тисяч бугаїв голштинської породи США. Інтервал між поколіннями бугаїв до 2009 року становив, в середньому 9,4 років, а через 10 років після впровадження геномної селекції (2017 рік) – 2,2 роки. Вік першого отелення корів у 2020 році становив 24 місяці. За рахунок скорочення інтервалу між поколіннями, підвищення точності прогнозування та інтенсивності відбору, геномне прогнозування в молочному скотарстві забезпечує принаймні подвійний щорічний генетичний приріст молочної продуктивності (García-Ruiz, 2016). Генетичний тренд ознак молочної продуктивності корів голштинської породи після впровадження геномної селекції підвищувався на 79,5–192,2%, а рівня заплідненості телиць – на 114% порівняно із даними до її впровадження (табл. 3).

3. Щорічна зміна середньої племінної цінності бугаїв голштинської породи за різних методів оцінки (Guinan et al., 2023). Джерело: публікація Гуїнан 2023 зі співавторами (Guinan et al., 2023).

Роки	Традиційна оцінка за молочною продуктивністю дочок			Геномна оцінка			Різниця, (%)
	2000	2008	середня за рік	2009	2017	середня за рік	
Надій, кг	-285,00	27,00	34,71	126,07	687,00	62,30	+79,49
Молочний жир, кг	-15,96	1,73	1,97	-0,96	43,52	4,94	+151,55
Загальний білок, кг	-8,80	0,03	0,98	1,90	27,70	2,87	+192,25
Число соматичних клітин в молоці, (SCS)	6,20	6,00	-0,02	6,00	5,70	-0,03	-50,00
Тривалість продуктивного життя, міс.	-5,00	-0,40	0,51	0,20	7,10	0,77	+50,10
Запліднювальна здатність дочок, %	-2,40	-1,80	0,07	-1,20	0,10	0,14	+114,93
Вживаність, од.	-2,40	1,00	0,38	1,10	2,50	0,16	-58,73

За даними Wiggans et al., 2016 за період впровадження геномної селекції (із 2011 року) надій корів голштинської породи США підвищився на 34,7%, вихід молочного жиру та білка – на 33,8 та 24,9% відповідно, порівняно до середнього у їхніх батьків.

В європейських країнах Данії, Фінляндії та Швеції, станом на 2018 рік 90% телят отримували від молодих, геномно оцінених, бугаїв-поліпшувачів (середній вік яких становив 3,1 роки). Традиційну оцінку племінної цінності бугаїв визначали на поголів'ї 8,2 млн. їхніх дочок, а геномну – на 176 тис. голів. Генетичний тренд загального білка в молоці корів, одержаних від бугаїв із традиційною оцінкою, становив 1,84 кг/рік, а корів, одержаних від геномно оцінених батьків за методом single step genomic models (ssGBLUP) – 4,2 кг/рік (Mantysaari et al., 2020).

Генетична прибавка надоїв корів голштинської породи, одержаних від батьків, відібраних за геномною селекцією в Кореї, була вищою на 7,4%, порівняно із ровесницями, одержаними від батьків, оцінених за продуктивністю дочок (традиційна оцінка). Геномний відбір плідників і телиць був більш достеменним, ніж відбір за племінним обліком (Yun-Mi Lee et al., 2020).

Дослідженнями Ruban & Danshin, 2023, підтверджено статистично вірогідний вплив методу оцінки на рівень племінної цінності бугаїв. Геномно оцінені бугаї мали вищий рі-

вень племінної цінності за ознаками молочної продуктивності, ніж бугаї оцінені за традиційною методикою. За даними авторів, за рахунок скорочення генераційного інтервалу по лінії генетичного поліпшення «батьки-бугаїв», «батьки-корів» та «матері-бугаїв» можливе підвищення генетичного прогресу молочної продуктивності корів українських молочних порід на 100–180 кг.

Варто згадати, що в племінних стадах України щорічно використовують для відтворення генетичний матеріал, одержаний від 530–560 бугаїв (59,5–62%) з оцінкою геномної племінної цінності. Тому, вивчення впливу цих бугаїв на підвищення генетичного потенціалу молочної продуктивності корів в умовах України є надто важливим.

Сьогодні класифікація батьків тварин відбувається на основі селекційних індексів, серед них індекс довічного прибутку, для визначення якого використовують лінійну комбінацію числа ознак, яке щорічно збільшується (від 10 ознак у 2010; 14 ознак у 2018 до 17 у 2021 році, (Van Raden et al., 2021).

Проблема полягає в тому, що включення до селекційних індексів ознак із від'ємною відносною вагою часткою понижує рівень племінної цінності тварин.

Нещодавно геномними дослідженнями встановлено, що генетичні ефекти окремих локусів кількісних ознак, які асоціюють із ознаками молочної продуктивності (вміст білка в молоці) можуть змінюватись протягом лактації, (Haibo, Lu et al., 2019). Ці автори ідентифікували хромосомні регіони, генетичні ефекти яких на вміст білка в молоці змінюються протягом лактації. Хромосомний регіон ВТА6, який утримував кластер гену казеїну, був єдиним регіоном, який показував вірогідні асоціації із вмістом білка в молоці на кожній стадії лактації. Регіон ВТА14а, в якому розміщений ген DGAT1 (діацилгліцерол/ацилтрансфераза), що асоціює із шістьма основними фракціями білків молока (α -лактоглобулін, β -казеїн та ін.) не проявив вірогідних генетичних асоціацій із ознакою вміст білка в молоці на перших двох стадіях (перших 30 днів) лактації, але вірогідно проявляв їх протягом решти стадій лактації (24 стадії, 275 днів) та забезпечував прогресивний розвиток цієї ознаки протягом лактації, (рис. 2). Хромосомні регіони ВТА 4, 5, 10а, 10с, 15а, 20, 24 та 26 показували вірогідні генетичні ефекти лише на пізніх (9–26) стадіях лактації (рис. 3). Автори стверджують, що генетичні ефекти деяких локусів (QTL), розміщених на хромосомах 3, 9, 10, 14 та 27 змінювались із зміною вмісту білка в молоці протягом лактації (Haibo Lu et al., 2019). Така різниця в кількості визначених хромосомних регіонів з вірогідними генетичними ефектами в окремих стадіях лактації та у їх важливості навела авторів на думку, що генетичні ефекти деяких QTL змінюються протягом лактації. Зміни експресії багатьох генів протягом лактації також підтверджена в дослідженнях Vovehuis et al., 2015. Хоча багато досліджень (GWAS) підтверджують, що генетичні ефекти хромосомних регіонів протягом лактації є постійними.

Результати досліджень Haibo Lu et al., 2019 щодо вірогідної зміни генетичних ефектів окремих локусів кількісних ознак (QTL), які асоціюють із ознаками молочної продуктивності (вміст білка в молоці) протягом лактації стали викликом для біологічної науки.

Jinng, 2019, вказує на наявність статистично значущої різниці ($P < 0,001$) між будь-якими 2 класами генотипів SNP на конкретній стадії лактації. Генотипи: (A) ULGR_rs 29011303 у хромосомі 3, (B) ВТВ-02093517 у хромосомі 9, (C) ULGR_ВТА-68217 у хромосомі 10, (D) ULGR_SNP_AJ318490_1b у хромосомі 14 та (E) ARS-BFGL-NGS-30207 на хромосомі 27. Автор описав також кілька генів, які по різному експресують під час лактації та беруть участь у біологічних процесах, таких як розвиток молочної залози, метаболізм білків і ліпідів та ін., що потребує подальшого вивчення.

Morton et al., 2016, такі зміни вмісту білка в молоці протягом лактації пояснюють різними стадіями тільності корови з якими узгоджені генетичні ефекти QTL. Разом з тим, точний механізм між генетичними ефектами генів, які асоціюють із синтезом білка в молоці та рівень їх прояву на різних стадіях лактації залишаються не з'ясованими (Haibo Lu et al., 2019).

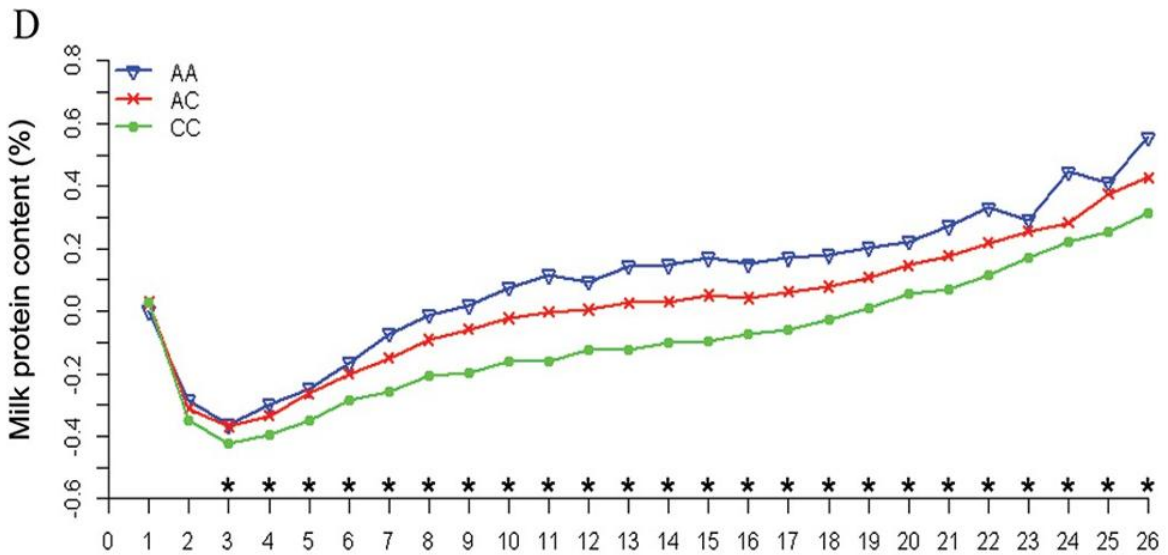


Рис. 2. Вірогідні генетичні ефекти хромосомних регіонів ВТА 6 та 14a на вміст білка в молоці на усіх стадіях лактації
Джерело: публікація Хейбо Лу з співавторами (Haibo Lu et al., 2019)

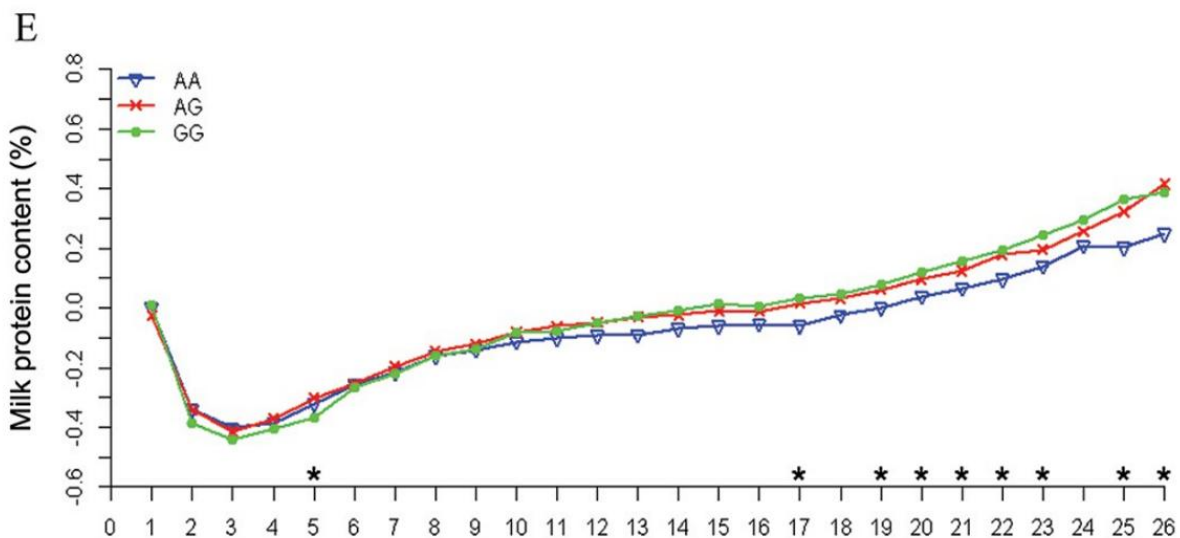


Рис. 3. Вірогідні генетичні ефекти хромосомних регіонів ВТА 4, 5, 10a, 10c, 15a, 20, 24 та 26 на вміст білка в молоці лише на пізніх стадіях лактації
Джерело: публікація Хейбо Лу з співавторами (Haibo Lu et al., 2019)

Відомо, що підвищення тиску селекції великої рогатої худоби на збільшення надоїв знаходиться у прямому кореляційному зв'язку із захворюваністю, зокрема на мастит. На думку Iso-Tougu та ін. (2016), існують окремі генетичні варіанти щодо зміни напрямку таких кореляційних зв'язків, що дозволить відокремити корисні від шкідливих генетичних факторів шляхом селекції великої рогатої худоби.

Оскільки параметри успадкування продуктивних ознак значно вищі ніж репродуктивних, розроблено селекційні індекси, що збалансовують обидва типи параметрів та пропонується низка стратегій удосконалення ідентифікування решти генів, відповідальних за інші важливі економічні ознаки молочної худоби, що може значно підвищити рівень продуктивності корів у майбутньому (Van Raden, 2020).

Корегування негативного впливу інбредної депресії шляхом геномної селекції. Використання методів, заснованих на геномному аналізі, забезпечило ряд важливих змін у

програмах селекції та генетичного вдосконалення молочних порід великої рогатої худоби. Відомо, що вплив стратегій генетичного вдосконалення селекційних програм призвів до звуження генеалогічної структури ряду порід, що спричинило загальне підвищення інбридингу, та посилення інбредної депресії. Врахування впливу інбредної депресії на різні генотипові та фенотипові характеристики займає особливе місце при розробленні програм селекції та генетичного вдосконалення молочної худоби.

Геномні інструменти дозволили визначити суттєвий вплив високого рівня інбридингу на ряд продуктивних і репродуктивних параметрів у високопродуктивних первісток (Gutierrez-Reinoso et al., 2020; 2021). Для пом'якшення негативних наслідків інбридингу наразі розробляють декілька інструментів, пов'язаних із геномним аналізом, які можуть бути корисними для зміни небажаних генетичних тенденцій (Mantisaari, et al., 2020). За даними авторів, коефіцієнт інбридингу на покоління можна знизити шляхом ретельного відбору для подальшого відтворення не споріднених бугаїв із великого пулу геномно оцінених індивідуумів (Daetwyler et al., 2007). Gutierrez Reinoso et al., 2020 також вважають, що зменшення негативного впливу інбредної депресії на різні ознаки можна досягти шляхом використання геномної інформації. Одним із завдань впровадження геномної селекції у молочному скотарстві передбачалось понизити ступінь інбридингу і, на цьому тлі, підвищити генетичний прогрес продуктивності тварин нового покоління.

Із підвищенням темпів генетичного прогресу та інтенсивності селекції, в останні роки, ступінь інбридингу в стадах різко підвищується, і, протягом останніх років, є найвищим у голштинській та джерсейській породах (Garcia-Ruiz, 2016; Guinan et al., 2023).

За даними Guinan et al., 2023, коефіцієнт інбридингу у бугаїв бурої швіцької породи зріс із 1,4% у 1982 році до 7,7% у 2019 році, а геномний коефіцієнт інбридингу у 2017 році становив 16,1%. Геномний коефіцієнт інбридингу бугаїв голштинської породи підвищився із 7,4% у 2010 до 14,1% у 2019 році, а у корів – із 6,0 до 9,4%, відповідно (рис. 4).

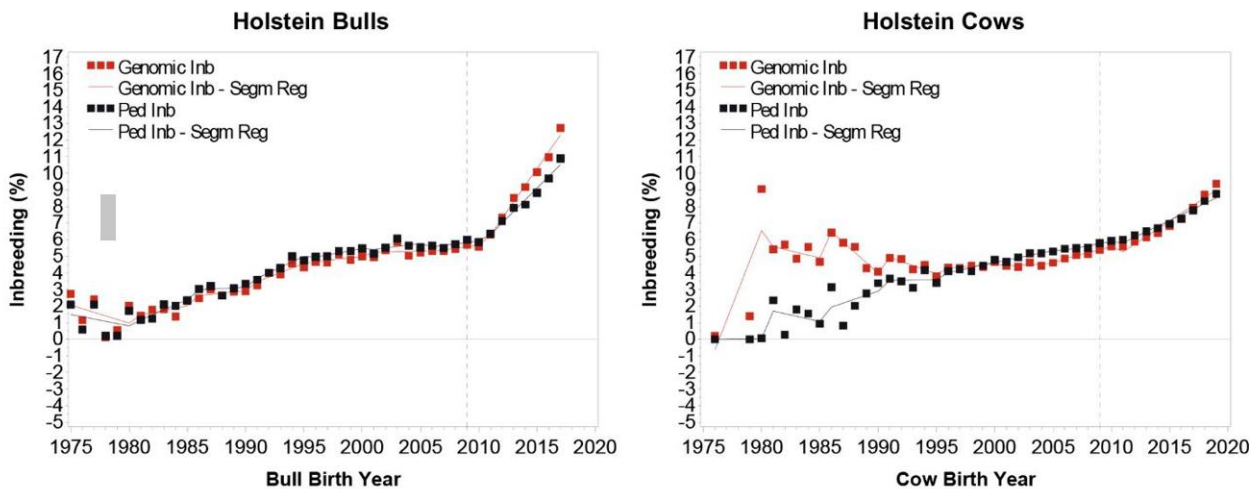


Рис. 4. Підвищення коефіцієнта інбридингу у тварин голштинської породи, за період провадження геномної селекції (2010–2019 роки), визначеного різними методами.

Джерело: публікація Гуїнан із співавторами (Guinan et al, 2023)

За даними ряду авторів (Howord et al., 2017, Varona et al., 2018, Baes et al., 2019, Scott et al, 2021, Guinan et al., 2023), за період впровадження геномної селекції в молочному скотарстві США коефіцієнт інбридингу молодих бугаїв голштинської породи, визначений за родоводом підвищився (із 7,06% у 2012 до 9,59% у 2019 році), або на 2,53% а, визначений за геномною методикою у цих же бугайців за цей період підвищився із 7,89 до 13,02%, або на 6,87%. Щорічне підвищення коефіцієнту інбридингу визначеного за родоводом становило 0,31%, а за геномним методом – 0,85%, що майже у тричі більше. Таке підвищення коефіцієнта інбридингу у потомків першої генерації автори пояснюють меншою точністю селекції молодих тварин

(бугаїв та теличок), яких відбирали як батьків. В той же час, коефіцієнт інбридингу у бугаїв джерсейської породи у 2017 році становив 8,8% і, був вищим від геномного (7,4%) на 1,4%. Це підвищення автори пояснюють правильним впровадженням асоціацією джерсейської породи геномної селекції. За даними Makanjuola et al., 2021, коефіцієнт інбридингу у бугаїв бурої швіцької породи зріс із 1,4% у 1982 році до 7,7% у 2019 році, а геномний коефіцієнт інбридингу у 2016 році становив 16,1%. У бугаїв голштинської породи коефіцієнт інбридингу встановлений за геномною оцінкою у 2017 році становив 12,7%, а інбридингу, встановленому за родоводом – 11,1%. За даними Doekes et al., 2018, із впровадженням геномної селекції (2010–2018 р.) коефіцієнт геномного інбридингу в данських голштинів підвищувався в середньому на 1,95–2,05% на покоління.

Bayode et al., 2020, повідомляють, що середній коефіцієнт інбридингу, встановлений за родоводом за 29 років (1990–2018 р.) у бугаїв голштинської породи склав 7,74%, та у джерсейської 7,20%, а геномний, згідно оцінок сегментів та маркерів, становив 13,61; 15,64 та 31,40 у голштинській та 21,16; 22,54 та 42,62% – джерсейській породах. За один інтервал між поколіннями у бугаїв голштинської породи коефіцієнт інбридингу, встановленому за родоводом, підвищувався в середньому на 0,75%, а геномним дослідженням – на 1,10; 1,16 та 1,02% а, у джерсейської – відповідно на 0,67%, та на 0,62; 0,63 і 0,59%. Протягом останніх 10 років коефіцієнт геномного інбридингу підвищувався на 1,19–2,06% на покоління. На основі одержаних результатів досліджень автори роблять висновок, що із впровадженням методу геномної селекції (GS) відбулась поступова втрата гаплотипів, яка може бути пов'язана із спостережуваним підвищенням коефіцієнта інбридингу і, як наслідок, зменшенням ефективної популяції (N_e). Scott et al., 2021 виявили, що із впровадженням геномної селекції показники інбридингу бугаїв голштинської породи Австралії підвищились.

Дослідження, що включають генетичні оцінки різних ознак (надій, молочний жир, загальний білок, соматичні клітини та довголіття), показали відмінності між гомозиготами/гетерозиготами, які в короткостроковій перспективі можуть генерувати змінні (високі чи низькі) показники генетичного приросту, (Cole et al., 2019). Коефіцієнти кореляції між показниками інбридингу визначеного за родоводом та в результаті геномної оцінки були на рівні +0,47–0,82 (Van Raden et al., 2011; Foruton et al., 2018). Підвищення коефіцієнта інбридингу, визначеного за геномною оцінкою, автори пояснюють тим, що за допомогою SNPs можна більш точно визначити гомозиготність геному за певною ознакою і пропонують враховувати цей показник при визначенні геномної передбаченої передавальної здатності (РТА) замість коефіцієнта інбридингу за родоводом.

Підвищення коефіцієнта інбридингу також негативно впливає на всі ознаки, на яких яких, визначається індекс довічного прибутку, (табл. 4).

4. Вплив інбредної депресії на значення індексу пожиттєвого прибутку корів (Maltecca et al., 2020)

Джерело: публікація Малтекка із співавторами, 2020

Ознака	Інбредна депресія (1%)	Ознака, що враховується при визначенні Net Merit індексу	Оцінка 1% F, долл
Надій (фунти)	-63,90	-0,004	0,30
Молочний жир	-2,37	3,56	-8,40
Загальний білок	-1,89	3,81	-7,20
Тривалість життя (міс.)	-0,26	21,00	-5,50
Число соматичних клітин, SCS	0,004	-117,00	-0,50
Заплідненість дочок, %	-0,13	11,00	-1,40
Заплідненість корів, %	-0,16	2,20	-0,40
Заплідненість телиць, %	-0,08	2,20	-0,20
Життєздатність корів	-0,08	12,00	-1,00
Індекс довічного прибутку	-25,00	1,00	-25,00

Джерело: публікація Мальтекка із співавторами, 2020 (Maltecca et al., 2020, 2023)

Гени, що асоціюють із певними ознаками молочної продуктивності корів. Визначення нових мутацій. Одним із напрямків досліджень геномної селекції є виявлення генів, що асоціюють з новими ознаками та використання їх в селекції молочної худоби. Сьогодні, та в найближчому майбутньому геномна оцінка має також враховувати вплив нових мутацій, які можуть генерувати генетичну дисперсію для кількісних ознак. У цьому сенсі важливо інтегрувати додаткові гени для оцінки нових низько успадковуваних ознак, що пов'язані зі здоров'ям тварин, ефективністю годівлі, метаболізмом, імунітетом, викидами метану та інше (Weller et al., 2017). Відомо, що великий негативний вплив на наступне покоління можуть мати домінуючі мутації.

Так, були виявлені мутації F279Y у гені рецептора гормону росту, з якими встановлено високий зв'язок із надоем, молочним жиром та білком (Iso-Touru et al., 2016). Тому перспективним є розроблення інструментів генної інженерії (технологій), які дозволяють безпосередньо маніпулювати послідовністю нуклеотидів в геномі організму шляхом видалення, вставлення чи заміни їх у наукових чи комерційних цілях. Однією з таких технологій є CRISPR-Cas-9, яка вже використовується в генетичній модифікації статевих клітин (геномне редагування), (Amano et al., 2020). Так, за допомогою технології CRISPR-Cas-9 було успішно виправлено мутацію (синдром ізолейцин-т РНК-синтази) у японської чорної худоби, шляхом заміни рецесивного гена відповідним нуклеотидом, (Ikada, 2017).

За даними (Littlejohn et al., 2014), половина дочок новозеландського голштинського бугая Halsyon мало або взагалі не продукували молоко після отелення; У 12% телят від датського голштинського бугая Captivo (з новою мутацією зародкової лінії, що вражає лише частину сперміїв) виявлено хондродисплазію (Agerholm et al., 2016). Нові рецесивні мутації, такі як дефіцит холестерину, який успадковується від канадського голштинського бугая Maughlin Storm, важче виявити, але вони можуть вражати велике число тварин (Kipp et al., 2016). Тому, у майбутньому, кожен новий бугай, який використовується у відтворенні має бути секвенований для виявлення будь-яких нових мутацій, які не були виявлені в попередніх поколіннях. За даними Van Raden, (2020), у базі даних Комітету селекції молочного скотарства (CDCB), яка містить 3 мільйони генотипованих тварин, 118 тварин були виявлені з новими великими делеціями хромосом, яких немає у їхніх батьків; 252 тварини мають ХХУ статеві хромосоми, аналогічні тим, що асоціюються з синдромом Клайнфельтера у людей. Методи ідентифікації нових мутацій стають точнішими, проте, ще недостатньо розроблені методи визначення які саме існуючі чи нові мутації впливають на важливі ознаки тварин. В роботі Hayes et al., (2019) згруповані гени, які асоціюють із певними ознаками молочної продуктивності корів (табл. 5).

5. Гени, що асоціюють із певними ознаками молочної продуктивності корів (Hayes et al., 2019)

Джерело: публікація Хайєс із співавторами, 2019 (Hayes et al., 2019)

Ознака	Ген	Порода	Автор
1	2	3	4
Вміст жиру на ранній стадії лактації	<i>AGPAT6</i>	німецький симентал, голштинська	Daetwyler et al.
Вміст жиру на пізній стадії лактації	<i>GHR, MGST1</i>	бура швіцька	Frischknecht et al.
Вміст жиру на ранній стадії лактації	<i>AGPAT6</i>	бура швіцька	Frischknecht et al.
Вміст жиру в молоці	<i>SLC37A1, TST, MGST1, TBC1D22A, ABCG2, CSN1S1, PAEP, DGAT1, FASN, GHR, LMAN1, AGPAT6, MBL1</i>	німецький симентал, голштинська, джерсейська	Pausch et al.
Рівень шести основних білків молока (α -лактоглобулін, β -, казеїн, α s1, α s2, β , і к)	<i>SLC37A1, MGST1, ABCG2, CSN1S1, CSN2, CSN1S2, CSN3, PAEP, DGAT1, AGPAT6, ALPL, ANKH, PICALM</i>	монбельярдська, нормандська, голштинська	Sanchez et al.

1	2	3	4
Жирні кислоти молока	<i>LARP1B</i>	голштинська	Duchemin et al.
Вміст жиру і білка в молоці,%	<i>FASN, LALBA</i>	голштинська, джерсейська, австралійська червона	Goddard et al.
Молочна продуктивність і якісні ознаки молока	<i>ROBO1, SLC37A1, PSMB2, OGDH, MYH9, NCF4, ARNTL2, MGST1, CSN2, CSN3, GC, RDH8, TTC7B, PROM2, PAEP, ABO, DGAT1, COX6C, TRIM29, KRT19, PTRF, ERGIC1, GHR, SMEK1, WARS, MLH1, GMDS, MARF1, SCD, PRDX3</i>	голштинська, джерсейська, австралійська червона	Mac Leod et al.
Ознаки відтворення та отелення	<i>IGLL1, ATP10A</i>	бура швіцька	Frischknecht et al.
Ознаки молочної продуктивності	<i>BTRC, MGST1, SLC37A1, STAT5A, PAEP, GC, CSF2RB, MUC1, NCF4, GHDC^a</i>	голштинська, джерсейська	Raven et al.
Фертильність корів	<i>EIF4EBP3^b</i>	голштинська	Moore et al.

Практичні питання впровадження методу геномної оцінки племінної цінності тварин.

Геномну оцінку тварин проводять впродовж перших 2-х тижнів після народження. Для перевірки вибирають кращих 40% стада на основі генетичного індексу батьків.

Вартість одного тесту коливається від 35 до 50 доларів залежно від обраної кількості ознак для аналізу. Базовий пакет включає індекс племінної цінності, надій, жир, тривалість продуктивного використання, запліднюваність, КСК, а також легкість перебігу отелення. Надійність цього методу в даний час становить приблизно 71–81%, що значно вище, ніж було раніше (близько 40%). Економічний ефект від використання геномної оцінки може бути різним. Більшість фермерів використовують її для підвищення генетичного потенціалу молочної продуктивності стад та вчасного вибракування телиць з нижчою племінною цінністю з метою зменшення витрат на їх вирощування і утримання.

Поряд із успіхами впровадження геномної селекції, залишається ряд незавершених питань (адаптація національних генетичних оцінок для включення геномної інформації до міжнародної програми, управління інбридингом за допомогою геномної селекції, геномна селекція малочисельних порід, обчислювальні проблеми), (Guinan et al., 2023). Lillehammer, M. 2008, вказує, що включення геномної інформації в міжнародне порівняння між виробниками, як наразі розраховує Interbull, буде дуже складним завданням через різні алгоритми прогнозування та взаємодії маркер/середовище.

Muir, (2007) дійшов висновку, що довгостроковий прибуток від використання тварин, відібраних на основі геномної оцінки може бути меншим, ніж від фенотипового відбору оскільки, GEV базується на прогнозах ефектів SNP, які є в певній рівновазі (LD) із QTL, і відбір змінює структуру LD між SNP і QTL. Якщо LD неповна, фіксація маркера не виправить QTL, тому після фіксації маркера деяка дисперсія QTL не буде зафіксована геномною селекцією. При відборі тварин на основі фенотипу ця проблема не виникає. Фенотиповий відбір автоматично використовує всі QTL, тоді як геномний відбір використовує лише маркери, які були «відкриті» або оцінені як такі, що впливають на цільову ознаку (Годдард, 2008). Зокрема, QTL із низькою частотою може не бути виявлений у контрольній популяції.

Висновки. Метод геномної селекції дозволяє провести ранню, починаючи з дня народження, оцінку племінної цінності бугаїв, не очікуючи результатів їх оцінки за продуктивні-

стю дочок, має високу точність, забезпечує зниження інтервалу між поколіннями, який не обмежується віком тварини та підвищення інтенсивності селекції, при не високій вартості гено-типуювання. Підвищення інтенсивності селекції «батьків-бугаїв», «батьків-корів» та «матерів-бугаїв», точності прогнозування та скорочення інтервалу між поколіннями забезпечують подвійний щорічний генетичний приріст молочної продуктивності їх дочок.

Впровадження методу геномної оцінки племінної тварин забезпечило ряд важливих змін у програмах селекції та генетичного вдосконалення молочних порід великої рогатої худоби (підвищення інтенсивності селекції, генетичного прогресу молочної продуктивності та відтворювальної здатності).

Використання геномної селекції сприяє суттєвому підвищенню рівня племінної цінності бугаїв нових генерацій, ряду ознак молочної продуктивності корів та прогнозування рівня племінної цінності у телиць молочних порід.

Шляхом геномної селекції можливе корегування негативного впливу інбредної депресії в стаді, породі.

У науковому плані перспективним є впровадження технологій генної інженерії (CRISPR-Cas-9), які дозволяють безпосередньо маніпулювати послідовністю нуклеотидів в геномі організму шляхом видалення, вставлення чи заміни їх, що приведе до революційних змін у світовому тваринництві.

В племінних господарствах України, для відтворення маточного поголів'я (170,0 тис гол) щорічно використовують понад 700 тис. доз сперми в тому числі 590 тис. доз (85%) одержано від бугаїв, племінна цінність яких визначена геномно. Тому, вивчення впливу цих бугаїв на підвищення генетичного потенціалу молочної продуктивності корів в умовах України є надто важливим. Доцільним було б впровадити ряд селекційних прийомів методу геномної селекції (відбір для відтворення лише бугаїв-поліпшувачів комплексу ознак молочної продуктивності; скорочення інтервалу між поколіннями по лінії «батьки-корів»), що забезпечить підвищення генетичного потенціалу молочної продуктивності стад, порід.

Окремі рисунки були отримані із <https://doi.org/10.3168/jds.2019-18013>; doi.org/10.3168/jds.2018-15994 та doi.org/10.3168/jds.2022-22205

*Наведені матеріали у цій статті окреслюють лише основні напрями розвитку технології геномної оцінки племінної цінності бугаїв та її впровадження, яка удосконалюється наразі, і не претендують на повноту її викладення. Надіємось, що вони допоможуть науковцям, зоотехнікам-селекціонерам племінних підприємств, аспірантам визначитись у важливості та шляхах впровадження інноваційних селекційних прийомів геномної оцінки племінної цінності бугаїв у молочному скотарстві України.

REFERENCES

- Aglerholm, J. S., Menzi, F., Mc. Evoy, F. J., Jagannatan, V., & Drogemuller, C. (2016). Letal chondrodysplasia in a family of Holstein cattle is associated with a novo splice site variant of COL. 2.41. *BMC Genomics*, 20, 100. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0739-z>
- Aguilar, I., Misztal, I., Johnson, D. L., Legarra, A., Tsuruta, S., & Lawlor, T. J. (2010). Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.*, 93, 743–752. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>
- Aldridge, M. N., Vandenplas, J., Bergsma, R., & Calus, M. P. L. (2020). Variance estimates are similar using pedigree or genomic relationships with or without the use of metafounders or the algorithm for proven and young animals. *J. Anim. Sci.*, 98, skaa 019. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa 019>
- Ayanoglu, F. B., Elsin, A. E., & Elc In, Y. M. (2020). Bioethical issues in genome editing by CRISPR-Cas-9 technology. *Turk. J. Biol.*, 44, 110–120. <https://doi.org/10.3906/biv - 1912 - 52>

- Baes, C. F., Makanjola, B. O., Miglior, F., Marras, G., Howard, J. T., Flemming, A., & Maltecca, C. (2019). Symposium Review: The genomic architecture of inbreeding: How homozygosity affects health and performance. *J. Dairy Sci.*, 102, 2807–2817. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15520>
- Bayode, O. Makanjola, Filippo Miglior, Emhimad, Abdala, A., Christian Maltecca, Flavio S. Schenkel, & Christine F. Baes. (2020). Effect of genomic selection on rate of inbreeding and coancestry and effective population size of Holstein and Jersey populations. *J. Dairy Sci.*, 103, 5183–5199. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-18013>
- Ben Hayes., & Daetwyler, H. (2019). 1000 Bull Genomes Project to Map Simple and Complex Genetic Traits in Cattle. Application and Outcomes. *Biosci.*, 7, 89–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115024>
- Bovehuis, H. M., Visker, P. V., Poulsen, N. A., Sebested, J., Vslenberg, J. A. M., Arendonk, H. S. F., Larsen, L. B., & Boitenhuis, A. I. (2016). Effects of the diglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism of fatty acid, protein and mineral composition of dairy cattle milk. *J. Dairy Sci.*, 99, 3113–3123. DOI: 10.3168/jds.2015-10462
- Boichard, D., Chung, H., Dasonneville, R., David, X., Eggen, A., Fritz, S., Gietzen, K. J., Hayes, B. J., Lawley, C. T., & Sonstegard, T. S. (2012). Design of a bovine low-density SNP array optimized for imputation. *PLoS ONE*, 7, e34130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034130>
- Browning, B. L., & Browning, S. R. (2009). A Unified Approach to Genotype Imputation and Haplotype Phase Inference for Large Data Sets of Trios and Unrelated Individuals. *Am. J. Hum. Genet.*, 84, 210–223. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.005>.
- Carthy, T. R., McCarthy, J., & Berry, D. P. (2019). A mating advice system in dairy cattle incorporating genomic information. *J. Dairy Sci.*, 102, 8210–8220. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16283>
- Cesarani, A., Pocrnic, L., Macciota, N. P. P., Fragomeni, B. O., Misztal, L., & Lourenco, D. A. L. (2019). Bias in heritability estimates from genetic restricted maximum likelihood methods under different genotyping strategies. *J. Anim. Breed. Genet.*, 136, 40–50. <https://doi.org/10.1111/jbg.12367>
- Cole, J. B., & Null, D. J. (2019). Short communication: Phenotypic and genetic effects of the polled haplotype on yield, longevity, and fertility in US Brown Swiss, Holstein, and Jersey cattle. *J. Dairy Sci.*, 102, 8247–8250. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16530> External Link
- Daetwyler, H. D., Villanueva, B., Bijma, P., & Woolliams, J. A. (2007). Inbreeding in genome-wide selection. *J. Anim. Breed. Genet.*, 124, 369–376. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2007.00693.x>
- Doeks, H. P., Veerkompf, R. F., Bijma, P., Hiemstra, S. J., & Winding, J. S. (2018). Trends in genome-wide and region-specific genetic diversity in the Dutch-Fle with Holstein-Frisian breeding program from 1986 to 2015. *Genet. Sel. Evol.*, 50, 15. <https://doi.org/10.1186/s12711-018-0385-y>
- Elsik, C. G., Tellam, R. L., Worley, K. C., Gibbs, R. A., Muzny, D. M., Weinstock, G. M., Adelson, D. L., Eichler, E. E., Elnitski, L., & Guigó, R. (2009). The genome sequence of taurine cattle: A window to ruminant biology and evolution. *Science*, 324, 522–528. <https://doi.org/10.1126/science.1169588>.
- Forutan, M., Ansari Mahyari, S., Baes, C., Melzer, N., Schenkel, F. S., & Sargolzaei, M. (2018). Inbreeding and runs of homozygosity before and after genomic selection in North American Holstein cattle. *BMC Genomics*, 19, 98. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4453-z>
- Gao, H., Madsen, P., Aamand, G. P., Thomasen, J. R., Sørensen, A. C., & Jensen, J. (2019). Bias in estimates of variance components in populations undergoing genomic selection: A simulation study. *BMC Genomics*, 20, 956. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6323-8>
- García-Ruiz, A., Cole, J. B., Van Raden, P. M., Wiggans, G. R., Ruiz-López, F. J., & Van Tas-sell, C. P. (2016). Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E3995–E4004. <https://doi.org/10.1073/pnas.1519061113>

- Goddard, M. (2009). Genome selection Prediction of accuracy and maximization of long term response. *Genetic*, 136, 245–257. <https://doi.org/10.1007/s10709-008-9308-0>
- Guarini, A. R., Lourenco, D. A. L., Brito, L. F., Sargolzaei, M., Baes, C. F., Miglior, F., Tsuruta, S., Misztal, I., & Schenkel, F. S. (2019). Use of a single-step approach for integrating foreign information into national genomic evaluation in Holstein cattle. *J. Dairy Sci.*, 102, 8175–8183. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15819>
- Guinan, F., Wiggams, G., Norman, H., Dur, J., Cole, J., Van Tassell, C., Misztal, I., & Lourencj, D. (2023). Changes in genetic trends in US dairy cattle since the implementation of genomic selection. *J. Dairy Sci.*, 106, 1110–1129. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22205>
- Gutiérrez-Reinoso, M. A., Aponte, P. M., Cabezas, J., Rodriguez-Alvarez, L., & Garcia-Herberos, M. (2020). Genomic evaluation of primiparous high-producing dairy cows: Inbreeding effects on genotypic and phenotypic production-reproductive traits. *Animals*, 10, 1704. <https://doi.org/10.3390/ani10091704>
- Haibo Lu, H., & Bovenhuis, H. (2019). Genome-wide association studies for genetic effects that change during lactation in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 102, 7263–7276. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15994>
- Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. (2009). Invited Review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and Challenges. *J. Dairy Sci.*, 92, 433–443. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1646>
- Hayes, B. J., Lewin, H. A., & Goddard, M. E. (2013). The future of livestock breeding: Genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends Genet.*, 29, 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.11.009>
- Howard, J. T., Pryce, J. E., Baes, C., & Maltecca, C. (2017). Invited review: Inbreeding in the genomics era: Inbreeding, inbreeding depression, and management of genomic variability. *J. Dairy Sci.*, 100, 6009–6024. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12787>
- Ikada, M., Matsugama, S., Akagi, S., Oh Koshi, K., Nakamura, S., Minabe, S., Kimura, K., & Hosoe, M. (2017). Correction of a Disease Mutation using CRISPR-Cas-9 assisted Genome Editing in Japanese Black Cattle. *Sci. Rep.*, 7, 17827. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17968-w>
- Iso-Touru, T., Sahana, G., Guldbromdtsen, B., Lund, M. S., & Vilkki, J. (2016). Genome-wide association analysis of milk yield traits in Nordic Red Cattle using imputed whole genome sequence variants. *BMC Genet.*, 17, 55.
- Jang, J., Jiang, J., Liu, X., Wang, H., Guo, G., Zwang, Q., & Liang, L. (2016). Differential expression of genes in milk of dairy cattle during lactation. *Anim. Genet.*, 47, 174–180.
- Jiang, I. L., Prakapenka, Va. L., Van Raden, P. M., Cole, J. B., & Da, Y. (2019). A large-scale genome-wide association study in U. S. Holstein cattle. *Front. Genet.*, 10, 412. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00412>
- Kadarmideen, H. N. (2014). Genomics to systems biology in animal and veterinary sciences: Progress, lessons and opportunities. *Livest Sci.*, 166, 232–248. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.028>
- Köks, S., Lilleoja, R., Reimann, E., Salumets, A., Reemann, P., & Jaakma, Ü. (2013). Sequencing and annotated analysis of the Holstein cow genome. *Mamm. Genome*, 24, 309–321. <https://doi.org/10.1007/s00335-013-9464-0>
- Li Ma. Tad. Sonstegard, John. B. Cole, Curtis. D. Van Tassel, George. R. Wiggams, Brien a. Croker, Cheng. Tan, Dzianis. Prakapenka, George. E. Liu, & Jang. Da. (2019). Genome changes due to artificial selection in U. S. Holstein cattle. *BMC Genomic*, 20, 128. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5459-x>
- Lillehammer, M., Goddard, M. T., Nilsen, H., Senested, E., Olsen, H. G., Lien, S., & Meuwissen, T. H. (2008). Quantitative trait locus – be – environment interaction for milk yield traits on Boss Taurus autosome 6. *Genetics*, 179, 1539–1546. <https://doi.org/10.1534/genetics.107.084483>
- Littlejohn, M. D., Tiplady, M., Lopdell, T., Law, T. A., Scott, A., Harlan, C., Sherloc, R., Henty, K., Obolonkin, V., Lehnert, K., Macgibbon, A., Spelman, R. J., Davis, S. R., & Snell, R. G. (2014). Expression variants of the lipogenic AGPAT6 gene effect diverse milk

- composition phenotypes in *Bos Taurus*. *PLoS One*, 9, e 85757. (quoted Haibo Lu, Bovenhuis, H. (2019).
- Makanjuola, B. O., Maltecca, C., Miglior, F., Marras, G., Abdalla, E. A., Schenkel, F. S., & Baes, C. F. (2021). Identification of unique ROH regions with unfavorable effects on production and fertility traits in Canadian Holsteins. *Genet. Sel. Evol.*, 53, 68. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00660-z>.
- Maltecca, C., Tiezzi, F., Cole, J. B., Baes, C. (2020). Symposium review: Exploiting homozygosity in the era of genomic selection, inbreeding and mating programs. *J. Dairy Sci.*, 103, 5302–5313. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17846> 37.
- Mäntysaari, E. A., Koivula, M., & Strandén, I. (2020). *Symposium review*: Single-step genomic evaluations in Holstein cattle. *J. Dairy Sci.*, 103, 5314–5326. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17754>
- Meuwissen, T., & Goddard, M. (2010). Accurate Prediction of Genetic Values for Complex Traits by Whole-Genome Resequencing. *Genetics*, 185, 623–633. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.116590>
- Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157, 1819–1829. <https://doi.org/10.1093/genetics/157.4.1819>
- Misztal, I., Lourenco, D., & Legarra, A. (2020). Current status of genomic evaluation. *J. Dairy Sci.*, 98, 4, 1–14. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa101>
- Miquel, A. Gutierrez-Reinoso, Pedro, M. Aponte, & Manuel Garcia-Herreros. (2021). Genomsc Analysis, Progress and Future Perspectives in Dairy Cattle Selection. *A. Review. Animals*, 11, 599. <https://doi.org/10.3390/ani.11030599>. <https://doi.org/10.3390/ani.11030599>
- Morton, J. M., Auldust, M. J., Douglas, M. L., & Macmillan, K. L. (2016). Association between milk protein concentration at various stages of lactation and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 99, 10044-10056. DOI: 10.3168/jds.2016-11276
- Muir, W. M. (2007). Comparison of genomic and traditional BLUP – estimated breeding value accurancy and selection response under alternative trait and genomic parameters. *J. Anim. Breed. Genet.*, 124, 342–355. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2007.00700.x>
- Pryse, J. E., Nguyen, T. T. T., Axford, M., Nieufhof, G., & Shaffer, M. (2018). Symposium review. Building a better cow; The Australian experience and future perspectives. *J. Dairy Sci.*, 101, 3702–3713. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13377>
- Ruban, S., & Danshin, V. (2023). Perspectives for the use of genomic selection for genetic improvement of dairy cattle in Ukraine. *Ukrainian Black Sea Region Agrarian Sciences*. Mykolaiv, 27, 1, 20–29. <https://doi.org/10.56407/bs.agrarian/1.2023.20>
- Schmitt, M. R., Van Raden, P. M., & De Vries, A. (2019). Ranking sires using genetic selection indices based on financial investment methods versus lifetime net merit. *J. Dairy Sci.*, 102, 9060–9075. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16081>
- Schöpke, K., & Swalve, H. H. (2016). Review: Opportunities and challenges for small populations of dairy cattle in the era of genomics. *Animal*, 10, 1050–1060. <https://doi.org/10.1017/S1751731116000410>
- Scott, B. A., Haile-Mariam, M., Cocks, B. G., & Pryce, J. F. (2021). How genetic selection has increased rates of genetic gain and inbreeding in the Australian national herd, genomic information nucleus and bulls. *J. Dairy Sci.*, 104, 11832–11849. (04)73297-x. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20326>
- Stafuzza, N. B., Zerlotini, A., Lobo, F. P., Yamagishi, M. E. B., Chud, T. C. S., Caetano, A. R., Munari, D. P., Garrick, D. J., Machado, M. A., & Martins, M. F. (2017). Single nucleotide variants and In Dels identified from whole-genome re-sequencing of Guzerat, Gyr, Girolando and Holstein cattle breeds. *PLoS ONE*, 12, 0173954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173954>
- Strucken, E. M., Bortfeldt, R. H., Tetens, J., Thaller, G., & Brockmann, G. A. (2012). Genetic effects and correlations between production and fertility traits and their dependency on the lactation-stage in Holstein Friesians. *BMC Genet.*, 13, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-108>

- Suhn, H. Z., Plastow, G., & Guinan, F. L. (2019). Invited Review: Advances and challenges in application of feedomics to improve dairy cows population and health. *J. Dairy Sci.*, 102, 5853–5870. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16126>
- Suravajhala, P., Kogelman, L. J. A., & Kadarmideen, H. N. (2016). Multi-omic data and analysis using systems genomics approaches: Methods and applications in animal production, health and welfare. *Genet. Sel. Evol.*, 48, 38. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0217-x>
- Taylor, J. F., Schnabel, R. D., & Sutovsky, P. (2018). Review: Genomics of bull fertility. *Animal*, 12, 172–183. <https://doi.org/10.1017/S1751731118000599>
- Van Raden, P. M., Olson, K. M., Wiggans, G. R., Cole, J. B., & Tooker, M. E. (2011). Genomic inbreeding and relationships among Holsteins, Jerseys, and Brown Swiss. *J. Dairy Sci.*, 94, 5673–5682. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4500>
- Van Raden, P. M., & Comnel, J. R. O. (2018). Validating genomic reliabilities and gains from phenotyping updates. *Interbull Bull*, 53, 22–26.
- Van Raden, P. M. (2020). Symposium review: How to implement genomic selection. *J. Dairy Sci.*, 103, 6, 5291–5301. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17684>
- Van Raden P. M., Cole, J. B., Neupane, M., Toghiani, S., Gaddis, K. L., & Tempelman, R. I. (2021). Net Merit as a measure of lifetime profit: 2021 revision. *AIPL Research Reports*. NM\$8(05-21). <https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80420530>
- Varona, L., Legarra, A., Toro, M. A., & Vitezica, Z. G. (2018). Non-additive effects in genomic selection. *Front. Genet.*, 9, 78. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00078>
- Wang, Y., Bo. Lu, H., & Venhuis, H. (2020). Genome-wide association study for genotype by lactation stage interaction of milk production traits in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 103, 5234–5245. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17257>
- Wang, H. (2021). Single-Trait and Multiple-Trait Genomic Prediction From Multi-Class Bayesian Alphabet Model Using Biological Information. *Frontiers in Genetics*, 12, 717451. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.717457>
- Weller, J. I., Ezra, E., & Ron, M. (2017). Invited review: A perspective on the future of genomic selection in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 100, 8633–8644. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12879>
- Wiggans, G. R., Cole, Jb., Hublard, S. M., & Sonstegard, T. S. (2017). Genomic selection in dairy cattle: The USDA experience. *Annu Rev. Anim. Biosci.*, 5, 309–27. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111422>
- Yun-MI Lee, Chang – Cwon Dang, Mohammad, Z. Alam, You – Sam Kim, Kwaug – Hieon Cho, Kyung – Do Park, & Jong – Joo Kim. (2020). The effectiveness of genomic selection for milk production traits on Holstein dairy cattle. *Asian – Australasian Journal of Animal Sciences*, 33, 3, 382–389. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0596>

Одержано редколлегією 09.01.2026 р.

Прийнято до друку 30.01.2026 р.