

ERNST JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE

УСПЕХИ НАУК О ЖИВОТНЫХ

№1
2026г.



ISSN: 3034-493X

УСПЕХИ НАУК О ЖИВОТНЫХ

Сетевое научное издание

№1
2026г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. Л.К. Эрнста»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зиновьева Н.А. — доктор биологических наук, профессор, академик РАН,
директор ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Багиров В.А. — доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Департамента координации деятельности организаций в сфере сельскохозяйственных наук Министерства науки и высшего образования РФ

Донник И.М. — доктор биологических наук, профессор, академик РАН, помощник президента ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт»

Кузьмина Т.И. — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ВНИИГРЖ — филиала ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Столповский Ю.А. — доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной генетики животных ФГБНУ «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Заместитель главного редактора

Осадчая О.Ю. — кандидат сельскохозяйственных наук, заместитель директора по научно-организационной работе и работе с филиалами ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Абдельманова А.С. — доктор биологических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Боголюбова Н.В. — доктор биологических наук, заведующая отделом ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Волкова Н.А. — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Гладырь Е.А. — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Двалишвили В.Г. — доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Денискова Т.Е. — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Лебедева И.Ю. — доктор биологических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Некрасов Р.В. — доктор сельскохозяйственных наук, профессор РАН, директор ВНИИФБиП — филиала ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Остренко К.С. — доктор биологических наук, заведующий лабораторией ВНИИФБиП — филиала ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Пальянов А.А. — кандидат технических наук, заведующий аспирантурой ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Сермягин А.А. — кандидат сельскохозяйственных наук, директор ВНИИГРЖ — филиала ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Сивкин Н.В. — кандидат сельскохозяйственных наук, учёный секретарь ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Сингина Г.Н. — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

Выпускающий редактор

Ершова А.И. — начальник отдела информационной политики и международного сотрудничества ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста

ERNST JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE

№1
2026

Online scientific journal

FOUNDER

Federal State Budgetary Scientific Institution
«Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst»

EDITOR-IN-CHIEF

Natalia A. Zinovieva — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the RAS,
Director, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

EDITORIAL COUNCIL

Vugar A. Bagirov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Corresponding member of the RAS, Director of the Department for Coordination of Organizations in the Field of Agricultural Sciences, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

Irina M. Donnik, Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the RAS, Assistant to the President, the National Research Centre Kurchatov Institute

Tatiana I. Kuzmina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Yurii A. Stolpovsky, Doctor of Biological Sciences, laboratory head, Vavilov Institute of General Genetics

EDITORIAL BOARD

Deputy Editor

Olga Yu. Osadchaya, Candidate of Agricultural Sciences, deputy director, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Alexandra S. Abdelmanova, Doctor of Biological Sciences, laboratory head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Nadezhda V. Bogolyubova, Doctor of Biological Sciences, department head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Natalia A. Volkova, Doctor of Biological Sciences, RAS Professor, department head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Elena A. Gladyr, Candidate of Biological Sciences, laboratory head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Vladimir G. Dvalishvili, Doctor of Agricultural Sciences, chief researcher, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Tatiana E. Deniskova, Candidate of Biological Sciences, leading researcher, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Irina Yu. Lebedeva Doctor of Biological Sciences, laboratory head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Roman V. Nekrasov, Doctor of Agricultural Sciences, RAS Professor, branch director, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Konstantin S. Ostrenko, Doctor of Biological Sciences, laboratory head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Andrey A. Palyanov, Candidate of Technical Sciences, department head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Alexander A. Sermyagin, Candidate of Agricultural Sciences, branch director, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Nikolay V. Sivkin, Candidate of Agricultural Sciences, scientific secretary, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Galina N. Singina, Candidate of Biological Sciences, laboratory head, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Managing editor

Anastasiya I. Ershova, head of the Information Policy and International Cooperation Department, L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry

Содержание

Биологические науки

- | | |
|---|-------|
| Денискова Т.Е.
SNP-маркеры и их использование в овцеводстве | 4—15 |
| Овчарова А.Н., Остренко К.С.
<i>Heyndrickxia Coagulans</i> как пробиотик нового поколения | 16—35 |

Зоотехния и ветеринария

- | | |
|--|-------|
| Чинаров Р.Ю., Багиров В.А., Позябин С.В.
Факторы эффективности использования доноров для получения ооцитов у крупного рогатого скота | 36—57 |
| Баркова О.Ю.
МикроРНК экзосом молока как эпигенетический маркер метаболизма и мастита у коров | 58—74 |
| Лахонин П.Д.
Минеральный профиль мышечной ткани бройлеров: биохимическая характеристика и вклад в физиологические потребности человека | 75—86 |

Contents

Biological Sciences

- | | |
|--|-------|
| T.E. Deniskova
SNP markers and their use in sheep breeding | 4—15 |
| A.N. Ovcharova, K.S. Ostrenko
<i>Heyndrickxia Coagulans</i> as a next-generation probiotic: biological properties, mechanisms of action, and prospects for application in animal husbandry | 16—35 |

Animal and Veterinary Science

- | | |
|--|-------|
| R.Yu. Chinarov, S.V. Pozyabin, V.A. Bagirov
Factors contributing to the effective use of donors for oocyte collection in cattle | 36—57 |
| O.Yu. Barkova
Milk exosomal microRNA as an epigenetic marker of metabolism and mastitis in cows | 58—74 |
| P.D. Lakhonin
Mineral profile of broiler muscle tissue: biochemical characterization and contribution to human physiological needs | 75—86 |

УДК 636.082: 575: 636.03

SNP-маркеры и их использование в овцеводстве

Денискова Т.Е.

ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,
Московская обл., Россия

Аннотация. Домашняя овца (*Ovis aries*) – это один из первых одомашненных видов сельскохозяйственных животных, который, следуя за миграциями человека, распространился в большинстве стран мира. Современный генофонд овец представлен огромным разнообразием пород, различающихся по типу шерсти (тонкорунные, полутонкорунные, полугрубошерстные, грубошерстные) и по типу хвостов (короткий/длинный, жирный/тощий). ДНК-чипы (микроматрицы) революционизировали область геномных исследований домашних овец и их диких сородичей, позволили выявлять нуклеотидные перестройки в геноме отдельных животных и в целом на уровне генофондов современных пород, которые возникли в процессе их формирования. Изменения в геноме продуктивных пород в процессе длительного их совершенствования в научной литературе в последние годы обозначаются такими обобщенными понятиями как «отпечатки», «следы» или «сигналы» селекции, отбора. Некоторые «сигналы» селекции выявлены у большинства пород и содержат так называемые «горячие точки отбора» – геномные регионы, в которых расположены гены, прежде всего, связанные с ростом и развитием, размерами туловища и цветом шерстного покрова. Гены-кандидаты, вовлеченные в формирование адаптаций, выявляются в геномных регионах, испытывающих давление отбора у локальных пород, обитающих в экстремальных условиях. В обзоре суммированы результаты исследований, посвященных изучению происхождения локальных пород овец в аспекте мирового генофонда, представленного полногеномными SNP-генотипами из публично открытых баз данных. Дано краткое описание основных современных биоинформатических подходов, применяемых для поиска «отпечатков селекции». Обозначены основные кандидаты, связанные с экономическими значимыми признаками, устойчивостью к заболеваниям, адаптационными качествами и фенотипическими особенностями. Оценка геномного разнообразия в популяциях овец актуальна не только для генерации новых знаний об их происхождении, но также для разработки подходов для сохранения ценных генотипов.

Ключевые слова: SNP, гены-кандидаты, локальные породы, генетическая структура, отпечатки селекции, генетическое разнообразие.

Для цитирования: Денискова Т.Е. SNP-маркеры и их использование в овцеводстве // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 4–15. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.001

SNP markers and their use in sheep breeding

T.E. Deniskova

L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry
Moscow Region, Russia

Abstract. Domestic sheep (*Ovis aries*) is one of the first domesticated livestock species, which, following human migrations, spread to most countries around the world. The modern sheep gene pool is represented by a vast variety of breeds, differing in wool type (fine-wool, semi-fine-wool, semi-coarse-wool, and coarse-wool) and tail type (short/long, fat/thin). DNA microarrays have revolutionized the area of genomic research of domestic sheep and their wild relatives, allowing the identification of signatures of selection that shaped the genomes of existing breeds. Certain signatures of selection have been identified in most breeds and contain so-called "selection hotspots"— genomic regions containing genes primarily associated with growth and development, body size, and coat color. Candidate genes involved in the formation of adaptations are identified in genomic regions that underlie selection pressure in local breeds living in extreme conditions. This review summarizes the results of studies examining the origins of local sheep breeds in relation to the global gene pool, represented by whole-genome SNP genotypes from publicly available databases. A brief description of the main modern bioinformatics approaches used to search for signatures of selection is provided. Key candidates associated with economically significant traits, disease resistance, adaptive qualities, and phenotypic characteristics are listed. Assessing genomic diversity in sheep populations is important not only for generating new knowledge on their origins but also for developing approaches for preserving valuable genotypes.

Key words: SNPs, candidate genes, local breeds, genetic structure, signatures of selection, genetic diversity.

For citation: Deniskova TE. SNP markers and their use in sheep breeding. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 1: 4–15. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.001

Введение. С момента одомашнивания овцы (*Ovis aries*) производили ценную продукцию: шерсть, мясо, овчину и молоко. Эти животные в силу биологических особенностей эффективно используют пастбища и менее приспособлены для разведения в промышленных интенсивных условиях в отличие от крупного рогатого скота и свиней. Различные природно-климатические условия естественных кормовых угодий по всему миру обусловили большое биологическое разнообразие овец. В настоящее время в мире насчитывается более 650 пород овец, что делает их лидером по данному показателю среди других видов сельскохозяйственных животных. Более полная реализация генетического потенциала и дальнейшее улучшение экономически значимых признаков способствуют обеспечению устойчивого развития популяций овец [1]. Генетическое разнообразие местных пород снижается и может нанести ущерб продовольственной безопасности, особенно в случае непредвиденных климатических изменений и эпидемий [2]. В этом аспекте овцы представляют особый интерес в качестве объекта для изучения генетических особенностей различных пород, выявлению геномных регионов, обеспечивающих высокие адаптационные качества животных.

Внедрение геномных инструментов приводит к ускорению селекционного прогресса и предоставляет ценную информацию для разработки научно обоснованных программ сохранения генетических ресурсов местных пород [1]. Научные работы, реализуемые в 1970—1980-х годах, предвосхитили появление современных ДНК-чипов (микроматриц) [3]. В 1975 г. был апробирован метод идентификации целевого фрагмента генома *Drosophila melanogaster*, встроенного и клонированного в бактериях *Escherichia coli*. Колонии *E.coli* с рекомбинантной ДНК были отпечатаны на фильтре из нитроцеллюлозы. Затем проводилась гибридизация целевого фрагмента ДНК с радиоактивно-меченым зондом с последующей детекцией с помощью автордиографии [4]. В 1979 году механическое 144-контактное устройство было использовано для помещения образцов бактерий в соответствующее количество лунок микропланшетов. С помощью этой модернизированной технологии были созданы массивы для более чем тысячи различных бактериальных колоний путем переноса их на бумажные фильтры с целью гибридизации ДНК [5].

В 1995 г. в свет вышла научная статья в журнале «Science», в которой впервые использовался термин «микрочип». Высокоскоростная роботизированная печать комплементарной ДНК позволила параллельно отследить экспрессию многих генов [6]. С этого момента началась эволюция ДНК-чипов от стадии «многообещающих игрушек» до стадии «мощных инструментов» для проведения генетического анализа («promising toys have become powerful tools») [7]. В 2003 г. была опубликована техническая заметка, в которой сообщалось о разработке технологии генотипирования на платформе BeadArray [8]. Эта технология заключается в том, что участки ДНК, содержащие целевой SNP, иммобилизуются на маленьких шариках, закрепленных на подложке. Визуализация SNP происходит с помощью флуоресцентных красителей, которые позволяют различать аллели [9].

Разработка ДНК-чипов для сельскохозяйственных животных способствовала тому, что однонуклеотидные полиморфизмы стали широко используемым типом генетических маркеров [10]. OvineSNP50 BeadChip, содержащий 54 241 SNP, первый чип, разработанный для генотипирования домашних овец. Микрочип был создан фирмой Illumina совместно с Международным консорциумом по геномике овец путем отбора и тестирования целевых SNP на представителях более 40 пород домашних овец и 5 видов диких овец [11]. Следующий чип Ovine HD BeadChip, содержащий более 60 тыс. SNP, был разработан под эгидой Международного консорциума по геномике овец в рамках проведения совместной

работы компании FarmIQ, правительства Новой Зеландии и реализации программы «Primary Growth Partnership». За счет высокой плотности покрытия генома этот чип имеет большую разрешающую способность по сравнению с OvineSNP50 BeadChip, в частности с его помощью стало возможным проводить более точный расчет неравновесия по сцеплению на коротких расстояниях в геноме (<30 кб) [12].

В настоящем обзоре суммированы основные аспекты изучения генетического разнообразия пород овец, описаны биоинформатические методы, используемые для поиска «отпечатков» селекции. Кроме того, проанализированы результаты идентификации генов-кандидатов, связанных с экономически значимыми признаками, в геномных регионах, находящихся под давлением селекции.

ДНК-чипы и мировой генофонд пород. Активное внедрение ДНК-чипов способствовало аккумуляции большого числа полногеномных SNP-генотипов овец многочисленных пород из разных стран мира [13]. Анализ геномной архитектуры представителей 74 пород установил четкую географическую дифференциацию, но в то же время и наличие признаков скрещивания (рис. 1) [13]. Эти особенности, прежде всего, связаны с пространственными процессами распространения овец из центра одомашнивания в Европу и Азию. Это исследование положило начало целому циклу научных работ по уточнению происхождения локальных пород овец, по реконструкции путей миграции и выявлению потока генов.

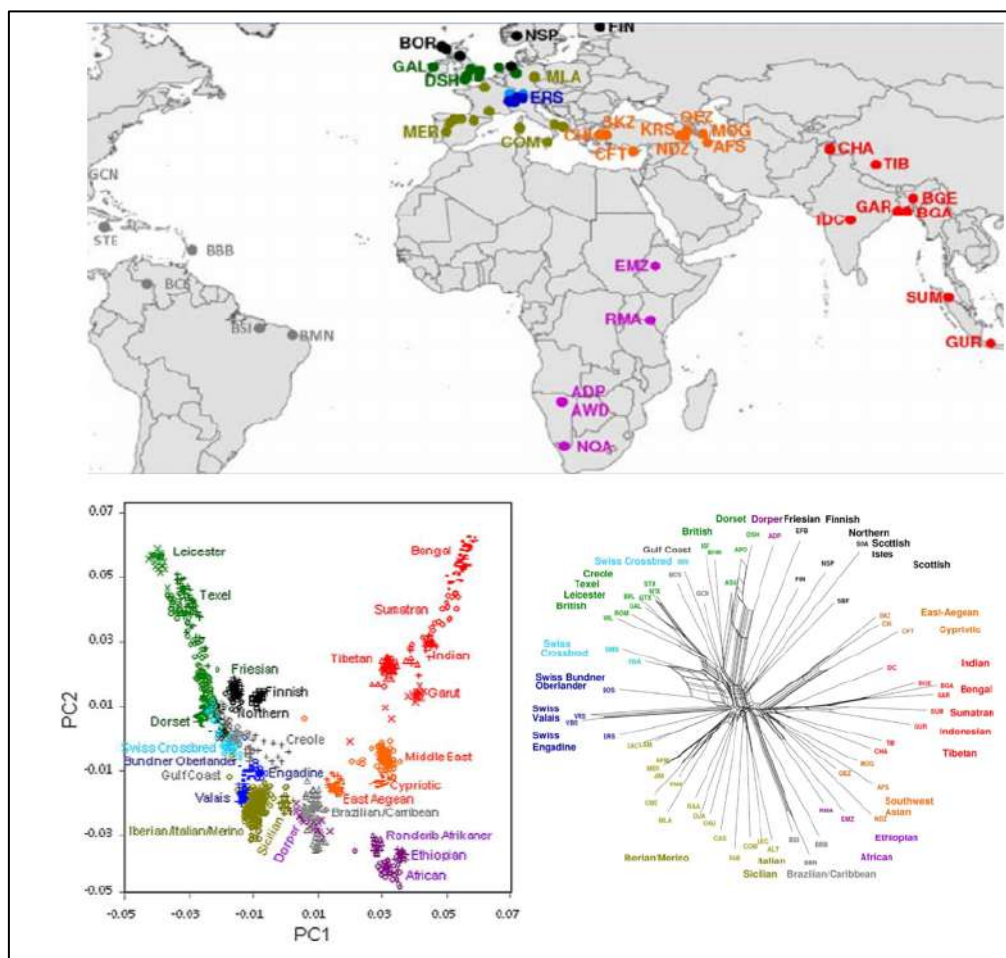


Рисунок 1. Генетические взаимосвязи исследуемых представителей мирового генофонда пород овец с использованием ДНК-чипов [13].

Генерация полногеномных SNP-профилей локальных пород способствует более глубокому пониманию их происхождения. Шведская порода готланд была сформирована при участии породы гутэ примерно 100 лет назад. С помощью ДНК-чипов было выявлено наличие общих геномных компонентов между этими породами. Кроме того, в геноме овец пород готланд обнаружены геномные компоненты, преобладающие у каракульской (~30%), романовской (~20%) и фьельнесской (~10%) пород [14]. Анализ высокоплотных SNP-генотипов показал, что шведские овцы образовали кластер с другими североευропейскими короткохвостыми породами овец из Исландии, Франции, Шотландии, Норвегии, Финляндии и России [15].

Не менее разнообразны и породы овец, разводимые за пределами Европы. Начиная с 15 пород овец азиатского происхождения [13], SNP-генотипы были сгенерированы для представителей локальных пород из Китая [16, 17], Индии [18], Ирана [19-21], Кыргызстана [22], Казахстана [23, 24] и Африки [25-27]. Геномные исследования позволили предположить, что существовало две последовательные волны миграции жирнохвостых овец в Северный Китай, которые соответствуют волнам переселения предков мусульманской народности хуэй на восток и монголов на юг в XII–XIII веках соответственно [16]. Кроме того, такие формы взаимодействия, как торговля и обмен живыми овцами в рамках торговых путей, повлияли на формирование геномного ландшафта современных азиатских популяций [28, 29].

С помощью ДНК-чипов установлена генетическая дифференциация между иранскими, афганскими, индийскими и бенгальскими породами овец. Исключение составила иранская порода балучи, обитающая в юго-восточных пустынях на границе Ирана, Афганистана и Пакистана, поэтому эта порода на генетической сети была ближе к афганским породам [30]. Дальнейшие исследования полногеномных SNP-генотипов иранских овец выявили наличие общих геномных компонентов с китайскими, киргизскими и индийскими породами [20].

В Африке разводится большое разнообразие пород овец [31]. Ранние неолитические миграции тощехвостых овец и более поздняя интродукция жирнохвостых овец были изучены в рамках комплексного молекулярно-генетического исследования овец из 59 африканских пород [31]. По мнению Da Silva A. et al. [31], между африканскими, центрально- и восточноазиатскими жирнохвостыми породами нет тесной генетической связи. Однако ранее были продемонстрированы более близкие генетические взаимосвязи между египетскими, ливийскими жирнохвостыми и ближневосточными породами овец [27]. Было также показано, что южноафриканские аборигенные жирнохвостые породы кластеризовались с аналогичными азиатскими породами [25]. Возможно, секвенирование полных геномов позволит прояснить эти противоречия в будущем.

Использование ДНК-чипов, разработанных для домашних овец, для генотипирования диких представителей рода *Ovis* способствовало более углубленному пониманию их генетических взаимосвязей. Например, показана эффективность применения ДНК-чипов для дифференциации географических популяций якутского снежного барана (*O. nivicola*) [32, 33], изучена межвидовая таксономия архара (*O. ammon*) [34], получены новые данные о происхождении керманского дикого барана [35] и прояснено систематическое положение чукотского снежного барана (*O. nivicola*) [36]. Кроме того, предприняты попытки выявления генетических вариантов, ассоциированных с морфометрическими показателями рогов у канадского толсторога (*O. canadensis*) и барана Далла (*O. dalli dalli*) [37, 38].

Исследование генетического влияния испанского меринуса на мировой генофонд. С XVIII века начинается направленное улучшение и селекция массивов местных овец, что привело к формированию пород, приспособленных к различным условиям разведения и созданных для получения определенной продукции (шерсть, молоко, мясо)

[39]. XVIII век стал периодом бурного роста текстильной промышленности в разных странах. Англия становится крупнейшим производителем шерстяных тканей. Этому во многом способствовало использование породы испанский меринос, которая была завезена в Австралию, где и получила широкое распространение. Поставки крупных партий высококачественной мериносовой шерсти на текстильные предприятия Англии также способствовали экономическому подъему Австралии [40]. С использованием испанского мериноса были созданы такие породы, как рамбулье, мериноландшаф, китайский меринос, меринос Макарура, арапава, джентиле ди апулия, соправиссана и мериницата итальяна) [40].

Мериносовое овцеводство успешно развивалось и в Европе. Влияние испанского мериноса на формирование центрально-европейских тонкорунных пород было подтверждено с использованием SNP-генотипов [39, 41]. Кроме того, SNP-генотипы балканских пород позволили реконструировать пути миграции овец в Европу через Балканский регион и территорию Италии и более полно проанализировать их последующее распространение в западном и северо-западном направлениях [39]. Таким образом, основные факторы, сформировавшие современный генофонд тонкорунных пород, – это интенсивный поток генов, эффект основателя и географическая изоляция [39]. Геномное исследование из 42 популяций мериносовых пород из разных стран мира установило, что большинство изучаемых пород характеризовались происхождением от трех основных линий – австралийского мериноса, рамбулье и немецких пород [41].

Основные методы, используемые для поиска «отпечатков селекции».

Доместикация, естественный отбор и направленная селекция сформировали геномы современных пород овец, оставляя после себя так называемые «отпечатки селекции» [42]. Искусственный и естественный отбор в локусе связаны с сокращением генетического разнообразия в регионе, что приводит к созданию «следов селекции», для поиска которых разработаны многочисленные биоинформатические подходы [43].

Классификация методов представлена следующими группами [44]: 1) методы на основе частотного спектра сайта; 2) методы на основе неравновесия по сцеплению; 3) методы на основе сниженной вариабельности локусов; 4) методы на основе дифференциации единичных полиморфизмов; 5) методы на основе дифференциации гаплотипов.

Методы на основе частотного спектра сайта включают в себя тест Таджимы [45], статистику Fay J.C. и Wu C.I. [46], а также отношение комплексного подобия (composite likelihood ratio, CLR) [47]. Например, применяя тест Таджимы, можно обнаружить следы недавнего отбора, потому что выявляются регионы с наибольшим количеством редких низкочастотных вариантов – результатом недавних мутаций [48]. Статистика Fay J.C. и Wu C.I., напротив, оценивает взаимосвязь между предковыми и возникшими аллелями, что позволяет выявлять как положительный, так и отрицательный недавний отбор, происходящий в аллелях со средней и высокой частотой [46]. Однако для применения этого метода необходимо знать, какие именно аллели предковые [44]. Метод CLR оценивает асимметрию спектра частот аллелей по нескольким локусам и учитывает скорость рекомбинации для дифференциации отбора от демографических событий [44].

Методы на основе неравновесия по сцеплению (LD) способны выявлять области с необычно высокой частотой гаплотипов с учетом силы и расстояния LD относительно их распространенности в популяции [49, 50]. Аллели в сцепленных локусах называются гаплотипами. Расчет гомозиготности по расширенному гаплотипу (extended haplotype homozygosity, EHH) измеряет спад гомозиготности гаплотипа как функцию генетического расстояния [43, 49]. Оценка интегрированных гаплотипов (integrated haplotype score, iHS) проводится на основе интегралов наблюдаемого спада EHH для предковых и производных

аллелей, окружающих локус, находящийся под давлением селекции [43, 51]. Этот подход требует знания предкового состояния каждого аллеля и обладает низкой мощностью, когда один аллель имеет высокую частоту или фиксирован [43].

Методы на основе сниженной вариабельности локусов включают в себя поиск протяженных сегментов гомозиготности (runs of homozygosity, ROH) [52] и оценку объединенной гомозиготности (pooled heterozygosity, HP) [53]. Согласно «теории автостопа» (hitchhiking), регионы с признаками отбора должны включать участки гомозиготных локусов, демонстрирующие более высокую гомозиготность, чем в среднем по геному [54]. Следы селекции могут быть связаны с образованием сегментов ROH, когда оба родителя передают одни и те же гаплотипы, которые наследуются от одного поколения к другому [55]. Оценка HP проводится путем подсчета аллелей для вычисления гетерозиготности в скользящих окнах соседних локусов для поиска областей, которые отклоняются от нормы [53].

Методы, основанные на дифференциации единичных полиморфизмов, – это расчет индекса фиксации F_{ST} [56], оценивающего различия в частотах аллелей между популяциями на основе отдельных локусов, и FLK [57], вычисляющий статистику дифференциации популяций с учетом матрицы родства.

Методы, основанные на дифференциации гаплотипов, используют информацию о гаплотипах в нескольких популяциях, и смещение при определении SNP будет меньше [44]. Межпопуляционная гомозиготность по расширенному гаплотипу (Cross-population extended haplotype homozygosity, XP-EHH) – это метод, основанный на перекрестном сравнении двух популяций, когда исследуемый аллель достиг фиксации в одной популяции, но остается полиморфным в другой [50]. Более современным подходом к анализу дифференциации популяций считается метод hapFLK [58], который улучшил статистику FLK по отдельным локусам путем проверки дифференциации гаплотипов. Метод hapFLK корректирует оценки частот, учитывая генетическую связь между популяциями с использованием генетических расстояний Рейнольдса. Все эти методы активно используются для поиска следов селекции в геномах овец.

«Горячие точки отбора». Биоинформатические тесты FLK и hapFLK, основанные на различиях в единичных SNP и гаплотипах соответственно, были применены для идентификации геномных регионов, находящихся под давлением отбора у представителей пород из проекта Sheep HarMap. Среди идентифицированных генов были кандидаты, связанные с пигментацией (*KITLG* (KIT ligand), *EDN3* (endothelin 3)), морфологией (*WNT5A* (wingless-type MMTV integration site family member 5A), *ALX4* (aristaless-like homeobox 4), *EXT2* (exostosin glycosyltransferase 2), *HOXA* (homeobox A) и мышечным ростом (*HDAC9* (histone deacetylase 9)). Кроме того, было предположено, что гены *TRPM8* (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8) и *TSHR* (thyroid-stimulating hormone receptor), ответственные за холодовое и фотопериодическое восприятие, могли внести вклад в одомашнивание овец [58].

Анализ высокоплотные SNP-генотипы двадцати семи пород домашних овец с использованием методов FLK и hapFLK выявил следы селекции в геномных регионах, содержащих так называемые «горячие точки отбора» с генами *ABCG2* (ATP-binding cassette sub-family G member 2), *LCORL* (ligand dependent nuclear receptor corepressor like), *NCAPG* (non-SMC condensin I complex subunit G), *MSTN* (myostatin) и гены, влияющие на цвет шерсти: *ASIP* (agouti signaling protein), *MC1R* (melanocortin 1 receptor), *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) и *TYRP1* (tyrosinase-related protein 1) [42].

Большинство этих генов были позднее идентифицированы с использованием различных биоинформатических подходов у локальных и трансграничных пород овец. С помощью расчета значений F_{ST} и поиска индикаторов островков ROH сильные сигналы отбора были обнаружены вблизи генов, связанных с размером туловища (*NCAPG*, *LCORL*,

LAP3 (leucine aminopeptidase 3), *SPP1* (secreted phosphoprotein 1), *PLAG1* (pleiomorphic adenoma gene 1), количеством ягнят (*SPP1*), молочной продуктивностью (*ABCG2*, *SPP1*), окраской шерсти (*KIT* (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog), *ASIP*) и рогами (*RXFP2* (relaxin/insulin-like family peptide receptor 2) в геномах восьми швейцарских пород овец [59].

Установлено, что гены *NCAPG* и *LCORL* были локализованы в островках ROH на шестой хромосоме у французских молочных пород: баско-бearnез, манек-тет-нуар, манек-тет-рус, лакон и субпопуляции лакон-овитест [60]. С помощью подходов XP-EHH и поиска островков ROH выявлены сигналы селекции, связанные с признаками роста и развития (включая ген *LCORL*), а также адаптивной терморегуляцией и реакцией на гипоксию, которые позволили меринсам акклиматизироваться в различных условиях [41]. С использованием метода расчета F_{ST} и поиска островков ROH гены *LCORL*, *NCAPG* и *RXFP2* были обнаружены в геномных регионах, испытывающих давление отбора, у овец пород катадин, дорпер и рамбулье [61] и у китайского меринса [62]. Гены *MC1R*, *MITF* и *RXFP2* были выявлены у туниских овец с использованием метода расчета F_{ST} [27]. Расчет попарных значений F_{ST} между породами овец, разводимых в различных экологических условиях, выявил «отпечатки» селекции в геномных регионах, содержащих гены *MITF*, *FGF5* (fibroblast growth factor 5), *MTOR* (mechanistic target of rapamycin), *TRHDE* (thyrotropin releasing hormone degrading enzyme) и *TUBB3* (tubulin beta class III). Эти гены влияют на формирование адаптации к условиям высокогорья [63]. С помощью методов расчета HP, Таджимы и F_{ST} установлено, что основные различия между овцами пород саси арди и латкса были выявлены в геномном регионе на шестой хромосоме, содержащем гены *ABCG2*, *SPP1*, *LAP3*, *NCAPG*, *LCORL* и *MEPE* (matrix extracellular phosphoglycoprotein). Кроме того, у овец породы саси арди интенсивный сигнал селекции был обнаружен на четвертой, шестой и двадцать второй хромосомах в районе расположения генов, связанных с энергетическим метаболизмом и морфологией (*BBS9* (Bardet-Biedl syndrome 9), *ELOVL3* (elongation of very long chain fatty acids family member 3) и *LDB1* (LIM-domain binding 1) и иммунитетом (*NFKB2* (nuclear factor kappa B subunit 2), а у овец породы латкса – в районе генов *ESR1* (estrogen receptor 1) и *ZNF366* (zinc finger protein 366), влияющих на репродукцию [64].

С целью поиска «отпечатков» селекции с использованием нескольких методов, основанных на сниженной вариабельности локусов, неравновесии по сцеплению и на частотном спектре сайта, представители восьми хорватских пород были объединены в одну метапопуляцию. В связи с тем, что исследуемые породы овец не являлись специализированными, были идентифицированы кандидаты, влияющие на показатели как шерстной, так и мясной продуктивности. У туниских овец на основе расчета F_{ST} был идентифицирован геномный регион, находящийся под давлением отбора и содержащий ген *SULF1* (sulfatase 1), который имел следы интрогрессии от европейских меринсовых пород [65].

Поиск механизмов, лежащих в основе устойчивости к заболеваниям. Актуальны исследования, посвященные поиску генов-кандидатов, ассоциированных с устойчивостью к паразитарным и инфекционным заболеваниям, наносящим существенный вред овцеводству [66-68]. Например, исследуя новозеландские популяции пород ромни и перендейл, McRae K.M. et al. (2014) идентифицировали четыре геномных региона, содержащих гены-кандидаты, связанные с устойчивостью к желудочно-кишечным нематодам, включая гены *CD53* (cluster of differentiation 53), *CHI3L2* (chitinase 3-like 2), *CHIA* (chondroitinase IA), *DENND2D* (DENN/MADD domain containing 2D), *RELN* (reelin), *NSUN2* (NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2) и *HRH1* (histamine receptor H1) на первой, четвертой, шестнадцатой и девятнадцатой хромосомах соответственно [66]. В геномах овец туниских пород Ahbara A.M. et al. (2021) выявили гены-кандидаты, влияющие на активизацию врожденной

иммунной защиты (*SLC22A4* (solute carrier family 22 member 4), *SLC22A5* (solute carrier family 22 member 5), *IL-4* (interleukin 4), *IL-13* (interleukin 13) и заживление повреждений желудочно-кишечного тракта (*IL-4*, *VIL1* (villin 1), *CXCR1* (chemokine (C-X-C motif) receptor 1), *CXCR2* (chemokine (C-X-C motif) receptor 2) [67]. Показано, что гены *C3AR1* (complement component 3a receptor 1), *CSF3* (colony stimulating factor 3), *SOCS2* (suppressor of cytokine signaling 2), *NOS2* (nitric oxide synthase 2), *STAT5B* (signal transducer and activator of transcription 5B), *TGFB2* (transforming growth factor beta 2) и *IL2RA* (interleukin 2 receptor subunit alpha) находились под давлением селекции и были связаны с устойчивостью к *Haemonchus contortus* у овец породы дорпер, катадин и сент-круа [68]. С использованием iHS и теста Таджимы были выявлены гены *ITGA4* (integrin subunit alpha 4), *TLR3* (toll-like receptor 3) и *TGFB2*, связанные с активацией иммунной системы против эндопаразитов, у пород овец, разводимых в Ирландии (белклэр, шароле, суффолк, тексель и вандей) [69].

Идентификация генов-кандидатов, влияющих на формирование типа хвоста. У овец наблюдается большое разнообразие фенотипов хвостов в зависимости от длины (короткий, длинный) и характера накопления жировых отложений (тощий, жирный). В связи с этим большой интерес вызывает поиск генетических механизмов, лежащих в основе регуляции формирования жирных хвостов у овец. Продемонстрировано, что гены *BMP2* (bone morphogenetic protein 2), *PDGFD* (platelet derived growth factor D), *VEGFA* (vascular endothelial growth factor A), *TBX15* (T-box 15) и *WARS2* (tryptophanyl TRNA synthetase 2, mitochondrial), влияющие на липидный метаболизм, находились под давлением селекции у североафриканских жирнохвостых овец [27].

С использованием методов расчета F_{ST} и XP-EHH при сравнении полногеномных данных монгольских короткожирнохвостых и бамейских мясных длиннотощехвостых пород овец было установлено, что гены *PDGFD*, *GLIS1* (GLIS family zinc finger 1), *AR* (androgen receptor) и *FGF9* (fibroblast growth factor 9) связаны с отложением жира в хвостовой области, а ген *VRTN* (vertebral segmentation and neural tube development regulator) влияет на длину хвоста [70].

Анализ высокоплотных SNP-генотипов овец из 13 китайских популяций с использованием подходов F_{ST} и XP-CLR показал, что гены *CERS6* (ceramide synthase 6), *BTG1* (B-cell translocation gene 1), *RYR3* (ryanodine receptor 3), *SLC6A4* (solute carrier family 6 member 4), *NNAT* (neuronatin) и *OGT* (O-linked N-acetylglucosamine transferase) влияют на отложение жира в хвосте [71].

Изучение адаптационных механизмов. Идентификация «отпечатков» отбора, связанных с климатической приспособленностью, весьма значима в условиях меняющегося климата и представляет собой одну из центральных задач в эволюционной биологии [72]. Исследование геномных особенностей представителей тридцати двух старых автохтонных пород овец показало, что гаплотип *TBC1D12-CH1* (TBC1 domain family member 12) и аллель OAR22_18929579-A влияют в адаптацию к местному климату [72].

С помощью метода, основанного на расчете F_{ST} , были выявлены гены, ассоциированные с тепловым стрессом (*FCGR1A* (Fc fragment of IgG receptor 1a), *MDH1* (malate dehydrogenase 1), *UGP2* (UDP-glucose pyrophosphorylase 2), *MYO1G* (myosin 1G) и *HSPB3* (heat shock protein family B (small) member 3)) и с иммунными клеточными механизмами, связанными с тем, как животные справляются с тепловым стрессом (*RIPK1* (receptor interacting serine/threonine kinase 1), *SERPINB1* (serpin family B member 1), *SERPINB9* (serpin family B member 9) и *PELI1* (pellino E3 ubiquitin protein ligase 1)), у овец породы сарда [73].

Анализ SNP-генотипов иранских пород овец, проведенный на основе применения методов XP-EHH и F_{ST} , позволил обнаружить гены, регулирующие развитие скелета и формирование типа хвоста, энергетический метаболизм и репродуктивные функции (*HOXB9*

(homeobox B9), *HOXB13* (homeobox B13), *ACAN* (aggrecan), *NPR2* (natriuretic peptide receptor 2), *TRIL* (Toll-interacting leukocyte immunoglobulin-like receptor), *AOX1* (aldehyde oxidase 1), *CSF2* (colony stimulating factor 2), *GHR* (growth hormone receptor) [19]. В другом исследовании иранских пород применение статистических подходов, основанных на расчете F_{ST} и оценке нуклеотидного разнообразия (P_i), способствовало идентификации генов-кандидатов, связанных с извитостью шерсти (*PTPN3* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3), *NBEA* (neurobeachin) и *KRTAP20-2* (keratin associated protein 20-2), адаптацией к жарким засушливым условиям (*CORIN* (corin serine protease)) и к дефициту воды (*CPQ* (carboxypeptidase Q)) [20].

У локальных китайских овец, разводимых в холодном сухом климате провинции Синьцзян, с использованием трех биоинформатических подходов идентифицированы 22 потенциальных гена-кандидата, влияющих на формирование иммунной резистентности и контролирующих липидный метаболизм [74].

Заключение. Таким образом, внедрение ДНК-чипов способствовало глубокому пониманию генетических взаимосвязей современных популяций овец и продемонстрировало их сложную генетическую структуру. С помощью различных биоинформатических подходов были идентифицированы гены-кандидаты, связанные с экономически значимыми признаками у различных пород овец. Среди общих кандидатов, выявленных в популяциях разных пород, гены *LAP3*, *NCAPG*, *LCORL* и *MSTN*, влияющие на живую массу, рост и развитие, наиболее перспективны для дальнейшего исследования и разработки генетических тестов для выявления желательных для селекции генотипов. В аспекте повышения генетической резистентности практический интерес потенциально может иметь ген *TGFB2*, вовлеченный в формирование защитных функций организма при паразитарных заболеваниях.

Наряду с общими для многих пород овец признаками отбора новые интересные геномные варианты, лежащие в основе экологических адаптаций (например, гены *CORIN* и *CPQ* у ближневосточных пород) и генетической устойчивости к заболеваниям (например, гены *DENND2D* и *NSUN2* у овец пород ромни и перендейд), продолжают выявляться у локальных популяций, что демонстрирует актуальность исследований их геномов в этом аспекте.

Литература

1. Deniskova, T. Editorial: Small ruminant breeding in the age of genomics / T. Deniskova, M. Barbato // *Front Genet.* 2022. Vol. 13. P. 1004445. DOI: [10.3389/fgene.2022.1004445](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1004445).
2. Zinovieva, N. A. Conservation of Native Livestock Breeds in Russia: Current State and Promising Prospects / N. A. Zinovieva, T. E. Deniskova, V. R. Kharzinova [et al.] // *Animals.* 2025. Vol. 15, No. 21. P. 3103. DOI: [10.3390/ani15213103](https://doi.org/10.3390/ani15213103).
3. Bumgarner, R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future / R. Bumgarner // *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2013. Chapter 22, Unit 22.1. DOI: [10.1002/0471142727.mb2201s101](https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101).
4. Grunstein, M. Colony hybridization: A method for the isolation of cloned DNAs that contain a specific gene / M. Grunstein, D. S. Hogness // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. Vol. 72, № 10. P. 3961–3965. DOI: [10.1073/pnas.72.10.3961](https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3961).
5. Gergen, J.P. Filter replicas and permanent collections of recombinant DNA plasmids / J. P. Gergen, R. H. Stern, P. C. Wensink // *Nucleic Acids Res.* 1979. Vol. 7. P. 2115–2136. DOI: [10.1093/nar/7.8.2115](https://doi.org/10.1093/nar/7.8.2115).
6. Schena, M. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray / M. Schena, D. Shalon, R. W. Davis, P. O. Brown // *Science.* 1995. Vol. 270, № 5235. P. 467–470. – DOI: [10.1126/science.270.5235.467](https://doi.org/10.1126/science.270.5235.467).
7. Gerhold, D. DNA chips: Promising toys have become powerful tools/ D. Gerhold, T. Rushmore, C. T. Caskey // *Trends Biochem. Sci.* 1999. Vol. 24, № 5. P. 168–173. DOI: [10.1016/S0968-0004\(99\)01382-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(99)01382-1).
8. Fan, J. B. Highly parallel SNP genotyping / J. B. Fan, A. Oliphant, R. Shen [et al.] // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2003. Vol. 68. P. 69–78. DOI: [10.1101/sqb.2003.68.69](https://doi.org/10.1101/sqb.2003.68.69).
9. Butler, H, Ragoussis J. BeadArray-based genotyping / H. Butler, J. Ragoussis // *Methods Mol Biol.* 2008. No 439. P.53-74. DOI: [10.1007/978-1-59745-188-8_4](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-188-8_4).

10. Kijas, J. W. A genome-wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds / J. W. Kijas, D. Townley, B. P. Dalrymple [et al.] // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, № 3. P. e4668. DOI: 10.1371/journal.pone.0004668.
11. OvineSNP50 Genotyping BeadChip. Режим доступа: www.illumina.com, https://www.illumina.com/documents/products/datasheets/datasheet_ovinesnp50.pdf
12. Kijas, J. W. Linkage disequilibrium over short physical distances measured in sheep using a high-density SNP chip / J. W. Kijas, L. Porto-Neto, S. Dominik [et al.] // *Anim. Genet.* 2014. Vol. 45. P. 754–757. DOI: 10.1111/age.12191.
13. Kijas, J. W. Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection / J. W. Kijas, J. A. Lenstra, B. Hayes [et al.] // *PLoS Biol.* 2012. Vol. 10. P. e1001258. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001258.
14. Ghoreishifar, S. M. Shared ancestry and signatures of recent selection in Gotland sheep / S. M. Ghoreishifar, C. M. Rochus, S. Moghaddaszadeh-Ahrabi [et al.] // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, № 3. P. 433. DOI: 10.3390/genes12030433.
15. Rochus, C. M. Population structure of five native sheep breeds of Sweden estimated with high density SNP genotypes / C. M. Rochus, E. Jonas, A. M. Johansson // *BMC Genet.* 2020. Vol. 21, № 1. P. 27. DOI: 10.1186/s12863-020-0827-8.
16. Zhao, Y. X. Genomic reconstruction of the history of native sheep reveals the peopling patterns of nomads and the expansion of early pastoralism in East Asia / Y. X. Zhao, J. Yang, F. H. Lv [et al.] // *Mol Biol Evol.* 2017. Vol. 34, № 9. P. 2380–2395. DOI: 10.1093/molbev/msx181.
17. Cao, Y. H. Historical introgression from wild relatives enhanced climatic adaptation and resistance to pneumonia in sheep / Y. H. Cao, S. S. Xu, M. Shen [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* 2021. Vol. 38, № 3. P. 838–855. – DOI: 10.1093/molbev/msaa236.
18. Eydivandi, S. A selection signatures study among Middle Eastern and European sheep breeds / S. Eydivandi, M. A. Roudbar, S. S. Ardestani [et al.] // *J. Anim. Breed. Genet.* 2021. Vol. 138, № 5. P. 574–588. DOI: 10.1111/jbg.12536.
19. Manzari, Z. Detecting selection signatures in three Iranian sheep breeds / Z. Manzari, H. Mehrabani-Yeganeh, A. Nejati-Javaremi [et al.] // *Anim. Genet.* 2019. Vol. 50, № 3. P. 298–302. DOI: 10.1111/age.12772.
20. Moosanezhad Khabisi, M. Genome-wide DNA arrays profiling unravels the genetic structure of Iranian sheep and pattern of admixture with worldwide coarse-wool sheep breeds / M. Moosanezhad Khabisi, M. Asadi Foozi, F. H. Lv, A. Esmailzadeh // *Genomics*. 2021. Vol. 113. P. 3501–3511. DOI: 10.1016/j.ygeno.2021.07.019.
21. Mohamadipoor Saadatabadi, L. Signature selection analysis reveals candidate genes associated with production traits in Iranian sheep breeds / L. Mohamadipoor Saadatabadi, M. Mohammadabadi, Z. Amiri Ghanatsaman [et al.] // *BMC Vet. Res.* 2021. Vol. 17, № 1. P. 369. DOI: 10.1186/s12917-021-03077-4.
22. Deniskova, T. Population structure and genetic diversity of sheep breeds in the Kyrgyzstan / T. Deniskova, A. Dotsev, E. Lushihina [et al.] // *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 1311. DOI: 10.3389/fgene.2019.01311.
23. Pozharskiy, A. SNP genotyping and population analysis of five indigenous Kazakh sheep breeds / A. Pozharskiy, A. Khamzina, D. Gritsenko [et al.] // *Livest. Sci.* 2020. Vol. 241. P. 104252. DOI: 10.1016/j.livsci.2020.104252.
24. Zhumadillayev, N. SNP Genotyping characterizes the genome composition of the new Baisary fat-tailed sheep breed / N. Zhumadillayev, K. Dossybayev, A. Khamzina [et al.] // *Animals (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 11. P. 1468. DOI: 10.3390/ani12111468.
25. Dzomba, E. F. The genomic architecture of South African mutton, pelt, dual-purpose and nondescript sheep breeds relative to global sheep populations / E. F. Dzomba, M. Chimonyo, M. A. Snyman, F. C. Muchadeyi // *Anim. Genet.* 2020. Vol. 51, № 6. P. 910–923. DOI: 10.1111/age.12991.
26. Missohou, A. Analysis of the genetic diversity and population structure of four Senegalese sheep breeds using medium-density single-nucleotide polymorphisms / A. Missohou, B. Kaboré, L. Flori [et al.] // *Animals (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 12. P. 1512. DOI: 10.3390/ani12121512.
27. Baazaoui, I. Refining the genomic profiles of North African sheep breeds through meta-analysis of worldwide genomic SNP data / I. Baazaoui, S. Bedhief-Romdhani, S. Mastrangelo [et al.] // *Front Vet Sci.* – 2024. Vol. 11. P. 1339321. DOI: 10.3389/fvets.2024.1339321.
28. Ryder, M. L. A survey of European primitive breeds of sheep / M. L. Ryder // *Ann. Genet. Sel. Anim.* 1981. Vol. 13. P. 381–418. DOI: 10.1186/1297-9686-13-4-381.
29. Yunusbayev, B. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia / B. Yunusbayev, M. Metspalu, E. Metspalu [et al.] // *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11. P. e1005068. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068.

30. Eydivandi, S. Genomic scans for selective sweeps through haplotype homozygosity and allelic fixation in 14 indigenous sheep breeds from Middle East and South Asia / S. Eydivandi, M. A. Roudbar, M. O. Karimi, G. Sahana // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 2834. DOI: 10.1038/s41598-021-82625-2.
31. Da Silva, A. History and genetic diversity of African sheep: Contrasting phenotypic and genomic diversity / A. Da Silva, A. Ahbara, I. Baazaoui [et al.] // *Anim. Genet.* 2025. Vol. 56, № 1. P. e13488. DOI: 10.1111/AGE.13488.
32. Deniskova, T. E. Whole genome SNP scanning of snow sheep (*Ovis nivicola*) / T. E. Deniskova, I. M. Okhlopkov, A. A. Semyagin [et al.] // *Dokl Biochem Biophys.* 2016. V. 469, № 1. P. 288–293. DOI: 10.1134/S1607672916040141.
33. Dotsev, A. Genome-wide insights into interspecific taxonomy and genetic diversity of argali (*Ovis ammon*) / A. Dotsev, O. Koshkina, V. Kharzinova [et al.] // *Diversity.* 2023. Vol. 15, № 5. P. 627. DOI: 10.3390/d15050627.
34. Dotsev, A. V. Genome-wide SNP analysis unveils genetic structure and phylogeographic history of snow sheep (*Ovis nivicola*) populations inhabiting the Verkhoysk Mountains and Momsy Ridge (northeastern Siberia) / A. V. Dotsev, T. E. Deniskova, I. M. Okhlopkov [et al.] // *Ecol Evol.* 2018. Vol. 8, № 16. P. 8000–8010. DOI: 10.1002/ece3.4350.
35. Dotsev, A. V. Molecular genetic assessment aids in clarifying phylogenetic status of Iranian Kerman wild sheep / A. V. Dotsev, M. H. Moradi, T. E. Deniskova [et al.] // *Animals (Basel).* 2025. Vol. 15, № 2. P. 238. DOI: 10.3390/ani15020238.
36. Dotsev, A. V. Resolving the Taxonomic Status of Chukotkan Snow Sheep (*Ovis nivicola*) Using Genome-Wide Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) and Mitochondrial Data / A. V. Dotsev, D. I. Litovka, I. M. Okhlopkov [et al.] // *Diversity.* 2026. Vol. 18, No 1. P.: 18. DOI: 10.3390/d18010018.
37. Miller, J. M. Genomic analysis of morphometric traits in bighorn sheep using the Ovine Infinium® HD SNP BeadChip / J. M. Miller, M. Festa-Bianchet, D. W. Coltman // *PeerJ.* 2018. Vol. 6. P. e4364. DOI: 10.7717/peerj.4364.
38. Sim, Z. Heritability of horn size in thinhorn sheep / Z. Sim, D. W. Coltman // *Front. Genet.* 2019. Vol. 10. P. 959. DOI: 10.3389/fgene.2019.00959.
39. Ciani, E. On the origin of European sheep as revealed by the diversity of the Balkan breeds and by optimizing population-genetic analysis tools / E. Ciani, S. Mastrangelo, S. Mastrangelo [et al.] // *Genet. Sel. Evol.* 2020. Vol. 52. P. 25. DOI: 10.1186/S12711-020-00545-7.
40. Ciani, E. Merino and Merino-derived sheep breeds: a genome-wide intercontinental study / E. Ciani, E. Lasagna, M. D'Andrea [et al.] // *Genet. Sel. Evol.* 2015. Vol. 47. P. 64. DOI: 10.1186/s12711-015-0139-z.
41. Ceccobelli, S. A comprehensive analysis of the genetic diversity and environmental adaptability in worldwide Merino and Merino-derived sheep breeds/ S. Ceccobelli, V. Landi, G. Senczuk [et al.] // *Genet. Sel. Evol.* 2023. Vol. 55, № 1. P. 24. DOI: 10.1186/s12711-023-00797-Z.
42. Rochus, C. M. Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: An example from domestic sheep / C. M. Rochus, F. Tortereau, F. Plisson-Petit [et al.] // *BMC Genomics.* 2018. Vol. 19, № 1. P. 7. DOI: 10.1186/s12864-018-4447-x.
43. Passamonti, M. M. The quest for genes involved in adaptation to climate change in ruminant livestock / M. M. Passamonti, E. Somenzi, M. Barbato [et al.] // *Animals (Basel).* 2021. Vol. 11, № 10. P. 2833. DOI: 10.3390/ani11102833.
44. Saravanan, K. A. Selection signatures in livestock genome: A review of concepts, approaches and applications / K. A. Saravanan, M. Panigrahi, H. Kumar [et al.] // *Livest. Sci.* 2020. Vol. 241. P. 104257. DOI: 10.1016/j.livsci.2020.104257.
45. Tajima, F. Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism / F. Tajima // *Genetics.* 1989. Vol. 123, № 3. P. 585–595. DOI: 10.1093/genetics/123.3.585.
46. Fay, J. C. Hitchhiking under positive Darwinian selection / J. C. Fay, C. I. Wu // *Genetics.* 2000. Vol. 155. P. 1405–1413. DOI: 10.1093/genetics/155.3.1405.
47. Lindsay, B. G. Composite Likelihood Methods / B. G. Lindsay // *Contemporary Math.* 1988. Vol. 80. P. 221–239. DOI: 10.1090/conm/080/999014.
48. Simonsen, K. L. Properties of statistical tests of neutrality for DNA polymorphism data / K. L. Simonsen, G. A. Churchill, C. F. Aquadro // *Genetics.* 1995. Vol. 141. P. 413–429. DOI: 10.1093/genetics/141.1.413.
49. Sabeti, P. C. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure / P. C. Sabeti, D. E. Reich, J. M. Higgins [et al.] // *Nature.* 2002. Vol. 419. P. 832–837. DOI: 10.1038/nature01140.
50. Sabeti, P. C. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations / P. C. Sabeti, P. Varilly, B. Fry [et al.] // *Nature.* 2007. Vol. 449. P. 913–918. DOI: 10.1038/nature06250.
51. Voight, B. F. A map of recent positive selection in the human genome / B. F. Voight, S. Kudravalli, X. Wen, J. K. Pritchard // *PLoS Biol.* – 2006. Vol. 4. P. e72. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040072.

52. McQuillan, R. Runs of homozygosity in European populations / R. McQuillan, A. L. Leutenegger, R. Abdel-Rahman [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83, № 3. P. 359–372. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.08.007; Erratum in: *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83, № 5. P. 658.
53. Rubin, C. J. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication / C. J. Rubin, M. C. Zody, J. Eriksson [et al.] // *Nature.* 2010. Vol. 464. P. 587–591. DOI: 10.1038/nature08832.
54. Almeida, O. A. C. Identification of selection signatures involved in performance traits in a paternal broiler line / O. A. C. Almeida, G. C. M. Moreira, F. M. Rezende [et al.] // *BMC Genomics.* 2019. Vol. 20. P. 449. DOI: 10.1186/s12864-019-5811-1.
55. Gibson, J. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations / J. Gibson, N. E. Morton, A. Collins // *Hum. Mol. Genet.* 2006. Vol. 15. P. 789–795. DOI: 10.1093/hmg/ddi493.
56. Wright, S. The genetical structure of populations / S. Wright // *Ann. Eugen.* 1949. Vol. 15, № 4. P. 323–354. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x.
57. Bonhomme, M. Detecting Selection in Population Trees: The Lewontin and Krakauer Test Extended / M. Bonhomme, C. Chevalet, B. Servin [et al.] // *Genetics.* 2010. Vol. 186. P. 241–262. DOI: 10.1534/genetics.110.117275.
58. Fariello, M. I. Selection signatures in worldwide sheep populations / M. I. Fariello, B. Servin, G. Tosser-Klopp [et al.] // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 8. P.:e103813. DOI: 10.1371/journal.pone.0103813.
59. Signer-Hasler, H. Runs of homozygosity and signatures of selection: A comparison among eight local Swiss sheep breeds / H. Signer-Hasler, A. Burren, P. Ammann [et al.] // *Anim. Genet.* 2019. Vol. 50, № 5. P. 512–525. DOI: 10.1111/age.12828.
60. Rodríguez-Ramilo, S. T. Islands of runs of homozygosity indicate selection signatures in Ovis aries 6 (OAR6) of French dairy sheep / S. T. Rodríguez-Ramilo, A. Reverter, A. Legarra // *JDS Commun.* 2021. Vol. 2, № 3. P. 132–136. DOI: 10.3168/jdsc.2020-0011.
61. Becker, G. M. Genetic diversity of United States Rambouillet, Katahdin and Dorper sheep / G. M. Becker, J. W. Thorne, J. M. Burke [et al.] // *Genet Sel Evol.* 2024. Vol. 56, № 1. P. 56. DOI: 10.1186/s12711-024-00905-7.
62. He, S. Genome-wide scan for runs of homozygosity identifies candidate genes related to economically important traits in Chinese Merino / S. He, J. Di, B. Han [et al.] // *Animals (Basel).* 2020. Vol. 10, № 3. P. 524. DOI: 10.3390/ani10030524.
63. Edea, Z. Genomic signatures of high-altitude adaptation in Ethiopian sheep populations / Z. Edea, H. Dadi, T. Dessie, K. S. Kim // *Genes Genom.* 2019. Vol. 41. P. 973–981. DOI: 10.1007/s13258-019-00820-y.
64. Ruiz-Larrañaga, O. Genomic selection signatures in sheep from the Western Pyrenees / O. Ruiz-Larrañaga, J. Langa, F. Rendo [et al.] // *Genet. Sel. Evol.* 2018. Vol. 50, № 1. P. 9. DOI: 10.1186/s12711-018-0378-x.
65. Lukic, B. Genomic signatures of selection, local adaptation and production type characterisation of East Adriatic sheep breeds / B. Lukic, I. Curik, I. Drzaic [et al.] // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2023. Vol. 14, № 1. P. 142. DOI: 10.1186/s40104-023-00936-y.
66. McRae, K. M. Signatures of selection in sheep bred for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes / K. M. McRae, J. C. McEwan, K. G. Dodds, N. J. Gemmell // *BMC Genomics.* 2014. Vol. 15. P. 637. DOI: 10.1186/1471-2164-15-637.
67. Ahbara, A. M. Genome-wide insights on gastrointestinal nematode resistance in autochthonous Tunisian sheep / A. M. Ahbara, M. Rouatbi, M. Gharbi [et al.] // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11. P. 9250. DOI: 10.1038/s41598-021-88501-3.
68. Estrada-Reyes, Z. M. Signatures of selection for resistance to *Haemonchus contortus* in sheep and goats / Z. M. Estrada-Reyes, Y. Tsukahara, R. R. Amadeu [et al.] // *BMC Genomics.* 2019. Vol. 20. P. 735. DOI: 10.1186/s12864-019-6150-y.
69. Rodrigues, J. L. Genetic diversity and selection signatures in sheep breeds / J. L. Rodrigues, L. G. Braga, R. N. Watanabe [et al.] // *J. Appl. Genet.* 2025. DOI: 10.1007/s13353-025-00941-z.
70. Qi, Y. Selection signature analysis reveals genes associated with tail phenotype in sheep / Y. Qi, X. He, B. Wang [et al.] // *Front. Genet.* 2024. Vol. 15. P. 1509177. DOI: 10.3389/fgene.2024.1509177.
71. Xu, S. S. Whole-genome selective scans detect genes associated with important phenotypic traits in sheep (*Ovis aries*) / S. S. Xu, L. Gao, M. Shen, F. Lyu // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. P. 738879. DOI: 10.3389/fgene.2021.738879.
72. Lv, F. H. Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep / F. H. Lv, S. Agha, J. Kantanen [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* 2014. Vol. 31. P. 3324–3343. DOI: 10.1093/molbev/msu264.
73. Gaspa, G. Genomic analysis of Sarda sheep raised at diverse temperatures highlights several genes involved in adaptations to the environment and heat stress response / G. Gaspa, A. Cesarani, A. Pauciullo [et al.] // *Animals (Basel).* 2024. Vol. 14, № 24. P. 3585. DOI: 10.3390/ani14243585.
74. Li, Y. Population structure and selective signature analysis of local sheep breeds in Xinjiang, China based on high-density SNP chip / Y. Li, X. Li, Z. Han [et al.] // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14, № 1. P. 28133. DOI: 10.1038/s41598-024-76573-w.

УДК 636.087.7:579.852.13

Heyndrickxia Coagulans как пробиотик нового поколения

Овчарова А.Н., Остренко К.С. ВНИИФБиП — филиал ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Калужская обл., Россия

Аннотация. Современное животноводство сталкивается с проблемой поиска эффективных и безопасных альтернатив кормовым антибиотикам в связи с глобальным распространением антибиотикорезистентности. Перспективным решением выступают пробиотики на основе *Heyndrickxia coagulans* (ранее *Bacillus coagulans*), сочетающие термостабильность и резистентность к кислой среде и желчным кислотам (свойства бацилл) с гомоферментативной продукцией L-молочной кислоты (свойства лактобацилл). В обзоре систематизированы данные о механизмах действия штаммов: модуляция кишечной микробиоты (увеличение численности *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и бутират-продуцентов), укрепление барьерной функции кишечника через регуляцию белков плотных контактов и продукции муцина, иммуномодуляция (балансирование цитокинового профиля, взаимодействие с TLR-рецепторами), антагонизм в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и *Clostridium perfringens*, а также повышение переваримости кормов за счёт гидролитических ферментов. Эффективность подтверждена в птицеводстве, свиноводстве, скотоводстве и аквакультуре: улучшение продуктивности, конверсии корма и сохранности поголовья. Геномный анализ подтверждает безопасность (статус GRAS/QPS, отсутствие генов патогенности и трансмиссивной резистентности). Рассмотрены новые области применения (стоматология, коррекция метаболических нарушений) и перспективы использования *H. coagulans* в синбиотических комплексах в рамках стратегии снижения антибиотиков.

Ключевые слова: *Heyndrickxia coagulans*, пробиотики, спорообразующие бактерии, животноводство, птицеводство, кишечный барьер, иммуномодуляция, термостабильность.

Для цитирования: Овчарова А.Н., Остренко К.С. *Heyndrickxia Coagulans* как пробиотик нового поколения // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 16—35. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.002

Heyndrickxia coagulans as a next-generation probiotic: biological properties, mechanisms of action, and prospects for application in animal husbandry

A.N. Ovcharova, K.S. Ostrenko All-Russia Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry, and Nutrition, Branch of L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry Kaluga Region, Russia

Abstract. Modern animal husbandry faces the challenge of finding effective and safe alternatives to feed antibiotics due to the global spread of antimicrobial resistance. Probiotics based on spore-forming bacteria, particularly *Heyndrickxia coagulans* (formerly *Bacillus coagulans*), represent one of the most promising solutions. This microorganism uniquely combines the technological advantages of bacilli (thermostability, resistance to gastric acid and bile salts) with metabolic properties characteristic of lactobacilli (homofermentative production of L-lactic acid). This review summarizes and systematizes current data on the taxonomy, biological characteristics, genomic features, and mechanisms of probiotic action of *H. coagulans*. Key aspects of its positive effects are discussed in detail: modulation of intestinal microbiota (increasing beneficial genera such as *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and butyrate producers), strengthening of the intestinal barrier via upregulation of tight junction proteins and mucin production, immunomodulation through cytokine balance regulation and interaction with TLR receptors, antagonism against pathogens including *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, and *Clostridium perfringens*, antioxidant activity, and improvement of feed digestibility through secretion of hydrolytic enzymes. The results of using various strains of *H. coagulans* in poultry farming (broilers, laying hens, quails), pig husbandry (weaned piglets), cattle farming (calves, yaks), and aquaculture are analyzed, demonstrating increased productivity, improved feed conversion, enhanced survival rates, and greater disease resistance. Special attention is paid to safety issues, including GRAS/QPS status, absence of pathogenicity genes and transmissible antibiotic resistance genes confirmed by genomic analysis. Emerging applications of the probiotic, including oral health (reduction of *Streptococcus mutans*) and correction of metabolic disorders, are considered. The prospects for using *H. coagulans* in synbiotic formulations and as part of antibiotic reduction strategies in animal production are discussed.

Key words: *Heyndrickxia coagulans*, probiotics, spore-forming bacteria, animal husbandry, poultry farming, intestinal barrier, immunomodulation, thermostability.

For citation: Ovcharova AN, Ostrenko KS. *Heyndrickxia coagulans* as a next-generation probiotic: biological properties, mechanisms of action, and prospects for application in animal husbandry. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 1: 16—35. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.002

Введение. Современное животноводство сталкивается с рядом вызовов, ключевыми из которых являются необходимость повышения продуктивности, обеспечения здоровья животных и производства безопасной продукции при одновременном снижении использования кормовых антибиотиков [1]. Введение ограничений и запретов на применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста во многих странах мира стимулировало активный поиск безопасных и эффективных альтернатив [2]. Одним из наиболее перспективных направлений стало использование пробиотиков – живых микроорганизмов, которые при введении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье хозяина [3, 4].

Концепция пробиотиков, зародившаяся в начале XX века в трудах И.И. Мечникова, который связывал долголетие с потреблением ферментированных молочных продуктов, прошла долгий путь развития [3, 5]. Среди широкого спектра пробиотических микроорганизмов особый интерес вызывают спорообразующие бактерии рода *Bacillus*. Их ключевым преимуществом является способность формировать эндоспоры, обеспечивающие высокую устойчивость к термообработке при производстве кормов, кислой среде желудка и действию желчных кислот в тонком отделе кишечника [5-7]. В последние годы внимание исследователей и практиков приковано к виду *Heyndrickxia coagulans* (ранее известному как *Bacillus coagulans*), который по своим свойствам занимает промежуточное положение между классическими лактобациллами и другими бациллами [8, 9].

Несмотря на более чем вековую историю изучения, восходящую к его первому описанию в 1915 году [10], *H. coagulans* переживает «второе рождение» как пробиотик нового поколения. Это связано с накоплением фундаментальных знаний о его геноме и метаболических путях [11, 12], а также с расширением доказательной базы его эффективности при различных состояниях и заболеваниях. Уникальность *H. coagulans* заключается в сочетании свойств, присущих как спорообразующим бациллам (термоустойчивость), так и молочнокислым бактериям (продукция L(+)-молочной кислоты) [3, 13]. Данный микроорганизм является грамположительной, факультативно анаэробной палочкой, продуцирующей широкий спектр гидролитических ферментов (целлюлазы, протеазы, β -галактозидазы) и антимикробных пептидов [14, 15].

Штаммы *H. coagulans* способны продуцировать целлюлазу и другие гидролитические ферменты [14]. О.А. Оденийи с соавторами установил, что штамм *Bacillus coagulans* обладает производственными характеристиками и свойствами целлюлазы/полигалактуроназы [9]. Кроме того, в исследовании Е.В. Сульдиной с соавторами разработана молекулярно-генетическая система детекции уровня экспрессии генов, участвующих в синтезе лактата и целлюлазы при культивировании *Heyndrickxia coagulans* [15].

Важной характеристикой *H. coagulans* является способность продуцировать антимикробные пептиды. В работе Э. Де Клерка с соавторами описано, что данный микроорганизм синтезирует коагулин – антимикробный пептид, обладающий ингибирующей активностью в отношении ряда патогенных бактерий [9]. Исследования также показывают, что пробиотические штаммы *H. coagulans* могут

эффективно продуцировать L-молочную кислоту, что подтверждается в работе Н.Л. Ертилецкой с соавторами, которые установили, что штамм *H. coagulans* продуцирует преимущественно L-молочную кислоту с энантиомерной чистотой 95,4% [13].

Таким образом, *Heyndrickxia coagulans* представляет собой микроорганизм, сочетающий термоустойчивость спорообразующих бацилл с метаболической активностью молочнокислых бактерий, что делает его перспективным кандидатом для использования в качестве пробиотической добавки в животноводстве и аквакультуре.

Цель настоящего обзора – систематизировать и обобщить современные научные данные о *Heyndrickxia coagulans*, рассмотрев ее таксономию, молекулярно-генетические характеристики, механизмы пробиотического действия, а также эффективность применения в животноводстве и аквакультуре, что позволит обосновать ее статус как перспективного пробиотика нового поколения.

Таксономия и идентификация: от *Bacillus coagulans* до *Heyndrickxia coagulans*. История классификации *H. coagulans* насыщена таксономическими перестройками. Впервые выделенная в 1915 г. из испорченных сгущенных консервов бактерия долгое время находилась на границе между родами *Lactobacillus* и *Bacillus* из-за своей способности продуцировать молочную кислоту [5, 10]. Только в 1974 г. она была окончательно отнесена к роду *Bacillus* на основании спорообразования, но с сохранением видового названия *coagulans* [5]. Современная систематика, основанная на анализе полных геномов и последовательности гена 16S рРНК, привела к кардинальному пересмотру филогении бацилл. В 2020 г. Gupta и соавт., используя филогеномный анализ 300 штаммов, предложили разделить гетерогенный род *Bacillus* на 17 новых родов, среди которых *Bacillus coagulans* был реклассифицирован в новый род *Weizmannia*, а впоследствии – в *Heyndrickxia* [8, 16, 17]. Это переименование подчеркивает уникальную эволюционную линию бактерии, отличную от типовых видов *B. subtilis* и *B. cereus*. В научной литературе все три названия продолжают использоваться как синонимы [12]. Точная идентификация штаммов имеет критическое значение для их практического применения. Помимо фенотипических методов (морфология колоний, определение биохимической активности) ключевую роль играют молекулярно-генетические подходы. Традиционно для видовой идентификации используют анализ последовательности гена 16S рРНК [18]. Для *H. coagulans* этот метод остается первичным инструментом, однако он не всегда позволяет различить близкородственные виды. Поэтому в дополнение к нему применяют секвенирование полного генома, ДНК-ДНК гибридизацию и определение GC-состава, который для *H. coagulans* варьирует в пределах 44-50% [8, 19]. Ряд авторов подчеркивают важность молекулярной детекции генов, кодирующих ключевые пробиотические свойства (лактат-пермеаза, коагулин), для паспортизации промышленных штаммов [15, 20].

Геномные характеристики, метаболический потенциал и безопасность. Развитие методов высокопроизводительного секвенирования позволило заглянуть в генетическую основу уникальных свойств *H. coagulans* и подтвердить безопасность различных штаммов. Геном *H. coagulans* представляет собой одну кольцевую хромосому. Размер генома может значительно варьировать между штаммами. Например, геном штамма BC99, изолированного из фекалий здорового младенца,

имеет размер 3,66 млн п.н. [11], в то время как геном штамма САСС834, выделенного от собаки, составляет 3,08 млн п.н. [21]. Удивительную вариабельность демонстрирует штамм В-768, чей геном (3,94 млн п.н.) является, по данным Dooley и соавт., самым крупным из известных на сегодняшний день геномов *B. coagulans* [7]. Его расширенный геном содержит большее количество генов, участвующих в метаболизме и транспорте углеводов, транскрипции и мобиломе (т.е. профагах и транспозонах), что, как предполагают авторы, обеспечивает потенциальные преимущества функций для повышения клеточной устойчивости [7]. Содержание GC-пар в геноме разных штаммов, по данным полногеномного секвенирования, варьирует в узком диапазоне: у штамма ВС99 оно составляет 46,23% [11], у штамма САСС834 – 47,1% [21], а у штамма В-768 – 45,7% [7].

Гены, ответственные за пробиотические свойства. Геномный анализ подтверждает наличие у *H. coagulans* целого арсенала генов, обеспечивающих его пробиотический потенциал. В геномах идентифицированы многочисленные гены, кодирующие ферменты для утилизации как гексоз (глюкоза, манноза, галактоза), так и пентоз (ксилоза, арабиноза) [7, 22]. Согласно данным Su и Xu, гликолитический путь (Эмбдена-Мейергофа-Парнаса) является основным путем утилизации гексоз у *B. coagulans*, тогда как пентозофосфатный путь играет ключевую роль в ассимиляции ксилозы, что обеспечивает высокий выход лактата [22]. В свою очередь, Dooley и соавт. отмечают, что у штамма В-768 гликолиз является основным путем деградации С6-сахаров и подтверждают наличие полного набора генов пентозофосфатного пути [7].

В геноме штамма САСС834 обнаружены опероны *hsp20*, *hsp60*, *dnaK*, *dnaJ*, *grpE*, а также индуцируемые тепловым шоком гены *clpB*, *clpP*, *mcsB* и участвующие в репарации *recA*, *uvrABC*. Экспрессия этих генов способствует восстановлению клеток после теплового стресса [21]. В геноме штамма PL-W 11 обнаружены гены, кодирующие адгезивные белки, включая фибронектин/фибриноген-связывающий белок FbpA и белки с DUF817-доменами [12]. Флагеллы могут напрямую действовать как адгезины и играть ключевую роль в колонизации, облегчая подвижность бактерий [12]. В работе Wu и соавт. также отмечено, что у штамма ВС99 пути, регулирующие сборку жгутиков потенциально усиливают подвижность и колонизационные способности в желудочно-кишечном тракте [23].

Важным аспектом является наличие генов, отвечающих за синтез бактериоцинов. Например, в геноме штамма PL-W Wang и соавт. обнаружили генные кластеры, кодирующие бактериоцины Circularin A и Amylocyclicin [12]. Wu и соавт. подтверждают наличие у штамма ВС99 двух циклических пептидов, circularin_A и amylocyclicin [23]. Эти пептиды помогают не только напрямую подавлять патогенные бактерии, но и играют ключевую роль в поддержании сбалансированной микробиоты кишечника [23]. Бактериоцин коагулин, продуцируемый *H. coagulans*, известен уже давно, он характеризуется как чувствительное к протеазам антибактериальное вещество, стабильное при 60 °С в течение 90 минут и при pH от 4 до 8, с молекулярной массой около 3–4 кДа [24].

Безопасность: оценка на геномном и фенотипическом уровнях. Безопасность *H. coagulans* для использования в качестве пробиотика и пищевой добавки подтверждена многочисленными исследованиями. Статус GRAS (Generally

Recognized as Safe) от FDA и QPS (Qualified Presumption of Safety) от EFSA базируется на комплексных токсикологических исследованиях. В работе Endres и соавт. (2009) показано, что штамм *H. coagulans* GBI-30, *B. coagulans* 6086 не проявляет мутагенных, кластогенных или генотоксических эффектов, а результаты 90-дневного исследования на крысах позволили установить NOAEL (уровень без наблюдаемых неблагоприятных эффектов) более 1000 мг/кг массы тела в день [25]. Исследование хронической токсичности на крысах в течение 12 месяцев, проведенное Endres и соавт. (2011), подтвердило, что введение *B. coagulans* GBI-30 в рацион крыс не вызывало признаков токсичности как у родительского поголовья (самцов и самок), так и у их потомства F1 [26].

Комплексный анализ геномов различных штаммов (GBI-30, 6086, BC99, SACC834, PL-W) не выявил генов, кодирующих известные факторы вирулентности, энтеротоксины или гемолизины. Orrù и соавт. (2014) в геноме штаммов *B. coagulans* GBI-30, 6086 не обнаружили известных генов токсинов [27]. В работе Salvetti и соавт. (2016) проведен интегрированный геномный анализ этого же штамма, который показал, что *B. coagulans* GBI-30, 6086 не несет каких-либо известных генов энтеротоксинов, а выявленные гены, потенциально связанные с вирулентностью, в основном связаны с внеклеточными структурами, которые могут также представлять собой важные пробиотические признаки для адгезии к клеткам хозяина или для механизма спорообразования [28]. В геноме штамма PL-W, по данным Wang и соавт. (2023), не было обнаружено никаких генов устойчивости к антибиотикам, а из 7 потенциально связанных с вирулентностью генов (*gnd*, *clpP*, *clpC*, *tufA*, *groEL*, *bpsC*, *bpsD*) большинство участвуют в выживании, стрессе и метаболической регуляции [12]. Wu и соавт. (2024) также подтверждают отсутствие у штамма BC99 приобретенных генов устойчивости к антибиотикам и наличие лишь небольшого числа потенциально связанных с вирулентностью генов, которые в основном связаны с выживанием бактерий, стрессовым ответом и метаболической регуляцией, а не с прямой патогенностью [23].

Ключевой вопрос безопасности заключается в отсутствии у штаммов приобретённых генов устойчивости к антибиотикам, способных к горизонтальному переносу. В геноме штамма GBI-30, 6086 действительно описаны два гена, предположительно связанные с устойчивостью к аминогликозидам, однако анализ прилегающих областей показал, что они практически не пригодны для горизонтального переноса [28]. Фенотипические данные это подтверждают: все изученные штаммы остаются чувствительными к большинству клинически значимых антибиотиков. Так, для штамма BC99 были определены МИК гентамицина (<0,016 мкг/мл), ампициллина (0,064 мкг/мл), клиндамицина (<0,016 мкг/мл) и ванкомицина (0,19 мкг/мл), что соответствует профилю чувствительности [23]. У штамма SACC834, выделенного от собаки, дополнительно выявлены гены, связанные с синтезом лактата, адгезией, устойчивостью к кислой среде и действием желчных кислот [21].

О геномной стабильности *H. coagulans* также свидетельствует наличие защитных систем. У штамма GBI-30, 6086 описаны три CRISPR-массива и два профагоподобных элемента, однако все они оказались дефектными и функционально неактивными [28]. В геноме штамма PL-W, напротив, не обнаружено

мобильных генетических элементов (транспозонов, интактных профагов), а присутствующие системы CRISPR-Cas и рестрикции-модификации, по-видимому, дополнительно способствуют сохранению его генетической целостности [12].

Безопасность *H. coagulans* подтверждена и в исследованиях на животных. При определении хронической токсичности пробиотика *Bacillus coagulans* на лабораторных мышах Салмина и соавт. (2022) установили, что «при длительном его скармливании в дозировке 0,5 мл 10^7 КОЕ и 0,6 мл 10^7 КОЕ не проявляется его токсическое действие на их организм и не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели их крови [29]. Гистологическое исследование печени и 12-перстной кишки, проведенное Проворовой и соавт. (2023), показало, что «применение пробиотического препарата *Bacillus coagulans* в дозировке 0,6 мл 10^7 КОЕ оптимизирует структурную организацию печени, предотвращает жировую дистрофию гепатоцитов и фиброзную дегенерацию стромы органа, а также стабилизирует десквамативные процессы в 12-ти перстной кишке [30].

Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость были отмечены и в клинических исследованиях с участием детей. Квашнина и соавт. (2016) в исследовании коррекции дефицита железа и нарушений микробиоценоза кишечника у детей сообщают, что во всех случаях применения пробиотика Лактовит Форте, содержащего пробиотический штамм *H. coagulans* не было выявлено какого-либо побочного, токсического или алергизирующего действия препарата, что свидетельствует о его высокой фармакологической толерантности, отмечена хорошая переносимость препарата Лактовит Форте при коррекции дисбиоза кишечника у детей младшего школьного возраста [32].

Биотехнологический потенциал: продукция органических кислот и переработка сырья. Уникальные метаболические способности *H. coagulans*, особенно ее термофильность и способность утилизировать широкий спектр сахаров, делают ее ценным инструментом в промышленной биотехнологии. Наибольший интерес промышленность проявляет к ее использованию в качестве продуцента органических кислот, в первую очередь молочной. *H. coagulans* является признанным и эффективным продуцентом L(+)-молочной кислоты (LA), мономера для производства биodeградируемого полимера – полимолочной кислоты (PLA). Высокая оптическая чистота продуцируемой LA является критическим преимуществом. Romanova и соавт. (2024) при выделении термофильного штамма T7.1 показали, что оптическая чистота продукта превысила 99,9% L-лактата [33]. Сох и соавт. (2023) также подтверждают, что *B. coagulans* DSM2314 является термофильным и высокоуниверсальным микроорганизмом и используют ксилозу в качестве единственного источника углерода для продукции LA [34].

Термофильность (оптимум 50–55°C) позволяет вести ферментацию в условиях, близких к оптимальным для работы гидролитических ферментов, что делает процесс одновременного осахаривания и ферментации (SSF) особенно эффективным. Кроме того, высокие температуры снижают риск контаминации, позволяя проводить процесс в нестерильных условиях, что значительно удешевляет производство. Сох и соавт. (2023) подчеркивают, что штамм *B. coagulans* DSM2314 обладает способностью выдерживать такие суровые условия, как высокие температуры, низкая аэрация и, что самое важное, широкий спектр субстратов, что

позволяет проводить ферментацию в «нестерильных условиях» [34]. В их работе штамм DSM2314 был использован для продукции LA из ксилозо-богатых гидролизатов, полученных из оливковых косточек и жома сахарного тростника, с титром до 97,8 г/л [34]. Olszewska-Widdrat и соавт. (2023) продемонстрировали эффективность *B. coagulans* для продукции LA из сульфитного волокнистого шлама – побочного продукта целлюлозно-бумажной промышленности. В их работе штаммы *B. coagulans* A541 и A162 были способны расти и потреблять сахара, достигая почти 100% конверсии в молочную кислоту, с выходом 0,98 г/г и 0,92 г/г и титром 79,1 г/л [35].

Помимо синтеза целевых продуктов, способность *H. coagulans* продуцировать гидролазы позволяет использовать ее для детоксикации кормового сырья. Хлопковый шрот – ценный источник белка, однако его использование ограничено наличием токсичного пигмента госсипола. Zhang и соавт. (2022) разработали процесс твердофазной ферментации хлопкового шрота с использованием *B. coagulans*. Авторы сообщают, что после ферментации содержание свободного госсипола в хлопковом шроте было снижено с 923,80 до 167,90 мг/кг с эффективностью детоксикации 81,83% [36]. Кроме того, содержание сырого протеина в хлопковом шроте увеличилось с 47,98% до 52,82%, а концентрация спор штамма S17 достигла $1,68 \times 10^{10}$ КОЕ/г сухого материала [36]. Таким образом, в процессе ферментации происходило накопление спор самого пробиотика, что превращает ферментированный шрот в готовую кормовую добавку.

Молекулярные механизмы пробиотического действия. Пробиотические эффекты *H. coagulans* являются результатом сложного взаимодействия бактериальных метаболитов и структур с организмом хозяина.

Продукция L-молочной кислоты и роль гена лактат-пермеазы. Способность продуцировать L-молочную кислоту с высокой энантиомерной чистотой является отличительной чертой *H. coagulans*. L-молочная кислота создает в кишечнике кислую среду, подавляющую рост многих грамотрицательных патогенов, таких как *Salmonella* и *E. coli* [3]. Ключевую роль в транспорте синтезированной молочной кислоты из клетки играет белок лактат-пермеазы, кодируемый геном *lutP*. Wang и соавт. (2019) в исследовании роли и регуляции лактат-пермеазы у *B. coagulans* DSM1 показали, что LutP необходим для поглощения лактата» и «транскрипция *lutP* активируется L-лактатом через регуляцию LutR [20]. Исследования экспрессии этого гена могут служить прогностическим маркером пробиотической активности штамма [15].

Синтез бактериоцинов. Прямое антимикробное действие *H. coagulans* реализуется через продукцию бактериоцинов, среди которых наиболее известен коагулин. Nyronimus и соавт. (1998) охарактеризовали коагулин как «чувствительное к протеазам антибактериальное вещество», продуцируемое штаммом *B. coagulans* I4, стабильное при 60°C в течение 90 минут и при pH от 4 до 8, с молекулярной массой около 3–4 кДа [24]. Данный бактериоцин активен в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*. Геномный анализ штаммов выявил кластеры генов бактериоцинов (например, Circularin A, Amylocyclin), обеспечивающие широкий спектр антагонизма [12]. Mazhar и соавт.

(2024) в исследовании штамма CGI314 также подтвердили его широкий антимикробный профиль, включающий ингибирование *Salmonella enteritidis*, *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *S. aureus*, *S. mutans* и *Candida albicans* [37]. Анализ экспрессии гена *coaD* позволяет отбирать штаммы с высоким антагонистическим потенциалом [15].

Продукция гидролитических ферментов. *H. coagulans* продуцирует целый ряд гидролаз. Kalogridou-Vassiliadou (1992) при исследовании ферментативных профилей бацилл, выделенных из плоско-кислого сгущенного молока, показала, что у *B. coagulans* наблюдались сильнейшая эстеразная активность (среднее значение 5,0) и активность валинаминопептидазы (среднее значение 4,7) [39]. В обзоре Ramueangtun и соавт. (2024) также отмечено, что *W. coagulans* MA42 секретирует широкий спектр ферментов, включая амилазу, протеазу, β-галактозидазу, целлюлазу, ксиланазу, β-маннаназу и пектиназу [14]. Продукция целлюлаз и ксиланаз улучшает усвоение клетчатки в организме животных. Bromfield и соавт. (2024) в исследовании влияния пробиотиков на продуктивность бройлеров подтвердили, что штаммы *Bacillus* секретируют амилазу и протеазу, причем продукция протеазы была значительно выше у *B. coagulans* [40]. Особый интерес представляет β-галактозидаза, расщепляющая лактозу, что делает *H. coagulans* потенциально эффективным средством для коррекции лактазной недостаточности. В исследовании Suwanagul и соавт. (2023) показана высокая выживаемость спор *B. coagulans* при микрокапсулировании и их способность сохранять биоактивные свойства [41]. Петров и соавт. (2013) при исследовании штаммов микроорганизмов, обладающих β-галактозидазной активностью, установили, что у *Bacillus coagulans* общая лактазная активность в гомогенизированной культуральной жидкости составила $5,14 \pm 0,05$ ед/мг белка [42].

Адгезия и конкуренция с патогенами. Хотя *H. coagulans* и ее споры являются транзиторными и выводятся из организма за несколько дней, их способность к адгезии и конкурентному исключению патогенов играет важную роль. Ramueangtun и соавт. (2024) показали, что штамм *W. coagulans* MA42 обладает «умеренной аутоагрегацией (36,60%) и гидрофобностью (36,58%) клеточной поверхности» [14]. Sreenadh и соавт. (2022) при оценке пробиотического потенциала штамма *W. coagulans* LMG S-31876, выделенного из ферментированного риса, также выявили низкую-умеренную гидрофобность (13,03% для н-гексадекана и 17,04% для толуола) и аутоагрегацию (18,27%) [38]. Эти свойства являются важными факторами для взаимодействия с клетками хозяина и другими бактериями. Антимикробная активность в отношении *E. coli* и *Salmonella* связана как с продукцией органических кислот, так и с синтезом бактериоцинов. Mazhar и соавт. (2024) подтвердили, что *B. coagulans* CGI314 демонстрирует антагонистическую активность против патогенов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, полости рта и кожи [37]. Sreenadh и соавт. (2022) также отметили, что штамм LMG S-31876 проявляет антагонистическую активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [38].

Влияние на здоровье и продуктивность животных. В свете глобальной тенденции к отказу от кормовых антибиотиков пробиотики на основе *H. coagulans*

становятся ключевым инструментом для поддержания здоровья и продуктивности сельскохозяйственных животных.

Птицеводство. Многочисленные исследования на цыплятах-бройлерах демонстрируют положительное влияние добавок *H. coagulans*. Включение пробиотика в рацион повышает среднесуточные привесы, улучшает конверсию корма и снижает падеж [40, 43, 44]. Zhang и соавт. (2021) показали, что *B. coagulans* усилил массу тела и среднесуточный прирост бройлеров по сравнению с контрольной группой [43]. Добавление *B. coagulans* в рацион оказывает положительное влияние на продуктивность бройлеров. Так, Zainuddin с соавт. (2020) показали, что включение пробиотика в дозировке 10^5 КОЕ/г способствовало увеличению массы тела и улучшению конверсии корма, что авторы связывают с повышением переваримости протеина и жира [44]. Эти эффекты часто сопровождаются улучшением морфологии кишечника: увеличением высоты ворсинок и их соотношения к глубине крипт, что увеличивает площадь всасывания [3, 40]. В свою очередь, Bromfield и соавт. (2024) подтвердили, что бациллярные пробиотики поддерживают рост комменсальных *Streptococcus* и снижают численность бактерий, ассоциированных с низкими привесами [40].

Пробиотики на основе *H. coagulans* способствуют подавлению роста *Clostridium perfringens* и *Salmonella enteritidis*. На модели некротического энтерита показано, что добавление *B. coagulans* снижало тяжесть поражений кишечника, уменьшало бактериальную нагрузку *C. Perfringens* в слепой кишке и печени, а также снижало уровень провоспалительного цитокина IFN- γ в тощей кишке [45]. В исследовании Zhen с соавт. (2018) выявлено, что *B. coagulans* снижает колонизацию *Salmonella enteritidis* в слепой кишке и инвазию патогенов в печень, одновременно усиливая экспрессию генов лизоцима и защитного пептида фовлицидина-2 [46]. Таким образом, у зараженной птицы пробиотик снижает смертность и улучшает продуктивные показатели [3, 45, 46].

Wu и соавт. (2018) в исследовании на цыплятах-бройлерах с некротическим энтеритом (NE), вызванным *C. perfringens*, показали, что NE-индуцированное снижение прироста массы тела было устранено добавлением *B. coagulans* в рацион бройлеров по сравнению с NE-инфицированными птицами [45]. Zhen и соавт. (2018) также продемонстрировали, что «добавление *B. coagulans* в рацион бройлеров оказалось эффективным для снижения распространенности *Salmonella enteritidis* путем улучшения морфологии кишечника, регуляции иммунных реакций слизистой кишечника, а также ингибирования колонизации и инвазии вредных кишечных бактерий [46]. Механизм защиты включает не только антагонизм, но и модуляцию иммунного ответа: у цыплят, получавших пробиотик, повышался уровень секреторного IgA в кишечнике [3, 47]. Wang и Gu (2010) установили, что пробиотическая обработка значительно улучшила конечную массу тела и среднесуточный прирост бройлеров [47].

Забашта и соавт. показали превосходство пробиотической добавки Лактовит-ЖК, содержащей *H. coagulans* в составе консорциума из 7 видов молочнокислых бактерий [48]. В их исследовании применение Лактовит-ЖК обеспечило повышение прироста массы тела цыплят-бройлеров на 31,1% по сравнению с контролем, сохранности поголовья – на 10% по сравнению с контролем без пробиотиков [48].

Влияние пробиотика на качество мяса было изучено Reda и соавт. (2025). Добавление смеси *B. coagulans* и *Paenibacillus polymyxa* в рацион перепелов значительно улучшило показатели туш, особенно процентное содержание печени, мускульного желудка и потрохов [49]. Исследование Yu и соавт. (2022), сравнивающее эффективность *B. coagulans* и *Lactobacillus plantarum* у бройлеров, показало, что добавление *B. coagulans* и *L. plantarum* в рацион способствовало росту бройлеров, улучшало их иммунитет и антиоксидантную способность, а также ослабляло воспалительную реакцию, вызванную LPS, за счет регуляции кишечной флоры» [50].

Эффективность применения бациллярных пробиотиков подтверждается и на перепелах. Мерзлякова и соавт. (2019) показали, что использование консорциума штаммов *B. subtilis* и *B. licheniformis* в рационах перепелов позволило повысить сохранность цыплят на 4,0%, среднесуточный прирост живой массы птицы – на 2,57%. В период продуктивного использования несушек яйценоскость перепелок в опытных группах увеличилась на 6,10–10,71%, выход яйца массы – на 4,68–10,83% при значительно пониженном расходе кормов на единицу продукции [51].

Исследования на курах-несушках также подтверждают положительный эффект пробиотика на продуктивность. Hamzhehe и соавт. (2025) показали, что одновременное использование сывороточного порошка и *B. coagulans* в рационе может улучшить показатели продуктивности, конверсию корма и уровень малонового диальдегида в сыворотке крови в конце продуктивного периода кур-несушек Ломанн» [52]. Xu и соавт. (2022) также сообщили, что добавление *B. coagulans* X26 значительно увеличило высоту ворсинок подвздошной кишки и соотношение высоты ворсинок к глубине крипт, а также повысило содержание короткоцепочечных жирных кислот и улучшило состав микробиоты [53]. Кроме того, Xing и соавт. (2020) показали, что *B. coagulans* R11 может снижать токсическое воздействие тяжелых металлов (свинец) у несушек: кормление *B. coagulans* R11 увеличивало концентрацию α -соланина, даже при воздействии свинца, и снижало численность потенциальных патогенов [54].

Свиноводство. В свиноводстве *H. coagulans* эффективно снижает частоту диареи у поросят-отъемышей, в том числе вызванной инфекцией энтеротоксигенной *E. Coli* (ETEC) [55, 56]. Wu и соавт. (2018) показали, что добавление *B. coagulans* в рацион поросят-отъемышей оказало благотворное влияние на улучшение роста, снижение частоты диареи, поддержание целостности кишечника и ослабление окислительного стресса» [55]. В более позднем исследовании Wu и соавт. (2023) на поросятах, инфицированных рекомбинантным *E. coli*, экспрессирующим термостабильный энтеротоксин STa, было установлено, что оба соединения (α -терпинеол и *B. coagulans*) могут быть использованы против инфекции ETEC и могут считаться идеальными альтернативами антибиотикам [56]. Добавление *H. coagulans* в рацион снижало уровень диареи, улучшало морфологию кишечника, повышало активность антиоксидантных ферментов (GSH-Px) и снижало уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) в плазме крови. На молекулярном уровне пробиотик снижал экспрессию генов и белков, связанных с апоптозом (caspase-3, Bax), и улучшал экспрессию белков плотных контактов (Occludin) [56].

Zheng и соавт. (2023) в своем исследовании на поросятах, подвергнутых иммунному стрессу, показали, что «диетическая добавка синбиотической смеси лактулозы и *Bacillus coagulans* продемонстрировала устойчивость к вызванному LPS повреждению морфологии кишечника, дисфункции барьера и агрессивному апоптозу у поросят, аналогично защитным эффектам хлортетрациклина [57]. Авторы также отметили, что синбиотическая смесь лактулозы и *Bacillus coagulans* показала полезные эффекты в отношении продуктивности и устойчивости к острому иммунному стрессу у поросят-отъемышей [57].

Новое исследование Aida и соавт. (2025) оценивало долгосрочный эффект добавления *H. coagulans* SANK70258 в рацион поросят, начиная с периода отъема и заканчивая откормом (с 0 по 126 день). Результаты показали, что последовательное введение SANK70258 улучшило рост в период доращивания» [58]. В период отъема добавление *H. coagulans* не привело к немедленному улучшению приростов, что авторы связывают с тем, что SANK70258 подавлял острую воспалительную реакцию, которая необходима для защиты от патогенов в этот период [58]. Однако в последующий период выращивания (42-84 дни) поросята, получавшие пробиотик, продемонстрировали достоверно более высокие среднесуточные привесы. У поросят, получавших пробиотик в период отъема, было отмечено значимое улучшение состояния кишечного барьера, о чем свидетельствовало снижение соотношения лактулоза/маннитол в плазме крови (L/M ratio), а также снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), что указывает на улучшение функции печени [58]. Интересным наблюдением стало изменение жирнокислотного состава длиннейшей мышцы спины у свиней, получавших пробиотик на протяжении всего периода выращивания и откорма. У них было отмечено повышение содержания метилстеарата (стеариновой кислоты) и снижение метилолеата (олеиновой кислоты), что, по мнению авторов, может снизить уровень холестерина в сыворотке крови и потенциально повышаетнутрицевтическую ценность свинины [58].

Жвачные животные. *H. coagulans* успешно используется в скотоводстве. Ripamonti и соавт. (2009) в своем исследовании показали, что применение спор *B. coagulans* у телят обеспечивает их высокую выживаемость при прохождении через желудочно-кишечный тракт, жизнеспособность *B. coagulans* не изменялась после воздействия искусственного желудочного и кишечного сока [59]. Авторы также отметили, что фекальное количество спор *B. coagulans* не показало значительного снижения при назначении антимикробных препаратов телятам во время испытания, что указывает на устойчивость пробиотика к проводимому лечению и подтверждает возможность его совместного применения с антибиотиками в периоды лечения животных [59]. Методом риботипирования было подтверждено, что 8 из 11 штаммов, выделенных из фекальных проб обработанных телят, показали высокое генетическое сходство ($\geq 0,93$) с введенным штаммом *B. coagulans*, что доказывает идентичность выделенных из фекалий штаммов вводимому клону [59]. Кроме того, *B. coagulans* заметно прилипал к монослою клеток INT407 и присутствовал в основном в виде одиночных клеток (>100 среднее количество бактерий на случайное микроскопическое поле), что подтверждает его адгезивные свойства [59].

У яков добавление пробиотика в рацион значительно повышало привесы и конверсию корма, улучшало иммунный статус, модулировало состав микробиоты рубца и снижало заболеваемость диареей [60, 61]. Zhang и соавт. (2025) в исследовании на яках показали, что вероятностное добавление *Bacillus coagulans* значительно снижало частоту диареи и индекс диареи в группе, получавшей пробиотик, по сравнению с группой контроля; в опытной группе также были значительно повышены уровни IgA, IgM, IgG, IL-10, NOS и T-Aoc [60]. Авторы отметили, что добавление *B. coagulans* значительно увеличило полезные бактерии кишечника (*Phascolarctobacterium*, *Agathobacter*, *Roseburia*) в группе с пробиотиком, подавляя при этом вредные бактерии (например, *Clostridium*) и модулировало метаболические пути, способствуя выработке противовоспалительных метаболитов [60]. В другом исследовании на яках Zhang и соавт. (2025) установили, что добавление *Bacillus coagulans* привело к увеличению массы тела на 20,6% в группе животных, получавших пробиотик, что было на 5,5% выше, чем в группе контроля; в опытной группе уровни IgM, IgA, IgG, IL-10, IGF-1, GH и NOS были значительно повышены [61]. Кроме того, авторы обнаружили, что добавление *Bacillus coagulans* привело к значительному увеличению таких полезных бактерий, как *Prevotella* и *Roseburia* в рубце яков, в то время как патогенные бактерии, включая *Treponema*, были значительно снижены, что способствовало регуляции метаболических путей, включающих аминокислоты, и стимулировало выработку иммунных и связанных с ростом метаболитов, таких как Ile-Leu-Thr и Glu-Gly-Ser [61]. Под действием *H. coagulans* в рубце яков повышалось содержание летучих жирных кислот, особенно пропионата и бутирата, что способствовало более эффективному использованию энергии корма и увеличению продуктивности [60, 61].

Аквакультура. В рыбоводстве *Bacillus coagulans* (*Heyndrickxia coagulans*) также доказала свою эффективность. Добавление пробиотика на ее основе в корм тилапии (*Oreochromis niloticus*) в комбинации с β -глюканом улучшало рост, иммунный ответ и антиоксидантный статус, а также повышало экспрессию генов интерлейкинов IL-8 и гормона роста GH [62]. У креветок *Litopenaeus vannamei* диета с *B. coagulans* (1×10^8 КОЕ/г) достоверно повышала выживаемость при заражении *Vibrio parahaemolyticus* (относительный процент выживаемости RPS составил 76%), улучшала морфологию кишечника (высоту и ширину ворсин) и увеличивала активность лизоцима и супероксиддисмутазы [63]. Исследование на пресноводных креветках *Macrobrachium rosenbergii* показало, что *B. coagulans* может смягчать негативные последствия замены рыбной муки на растительный белок (хлопковый концентрат): пробиотик модулировал микробиоту кишечника (увеличивая содержание *Sphingomonas*, *Bacillus* и *Ralstonia*) и вторичные метаболиты (включая сфингозин и аминокислоты), что коррелировало с улучшением барьерной функции кишечника (повышение экспрессии PT-1 и IL-22) и снижением воспаления (снижение Toll и Relish) [64]. Zhao и соавт. [65] продемонстрировали комплексное позитивное влияние пробиотиков на микробиом и метаболитом радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*). Ильяшенко (2022) в обзоре применения бациллярных пробиотиков в аквакультуре обобщил данные многочисленных исследований, показывающих, что включение спор *B. coagulans* в корм креветок *Litopenaeus vannamei* в дозировке 1×10^7 КОЕ/г способствует повышению живой массы на 10,8 %, снижению конверсии

корма на 0,51 ед. и увеличению выживаемости после заражения *Vibrio parahaemolyticus* на 56,0 %

Иммуномодуляция и антиоксидантная защита. *Heyndrickxia coagulans* оказывает выраженное иммуномодулирующее действие. Компоненты клеточной стенки бактерии, такие как липотейхоевая кислота (ЛТК), взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами (TLR2) на клетках иммунной системы, запуская каскад иммунных реакций [6, 66]. Исследования *in vitro* на макрофагах RAW 264.7 показали, что ЛТК, выделенная из *H. coagulans* HOM5301, индуцирует активацию макрофагов через TLR2-зависимый путь с участием сигнальных каскадов MAPK и NF-κB, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6) и оксида азота (NO) [66]. У поросят добавка *H. coagulans* (2×10^6 или 2×10^7 КОЕ/г) повышала уровни иммуноглобулинов (IgA, IgM) и снижала уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), что сопровождалось снижением частоты диареи [55]. Многочисленные исследования демонстрируют способность *H. coagulans* повышать активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза – SOD, каталазы – CAT, глутатионпероксидаза – GSH-Px) и снижать уровень маркеров оксидативного стресса, таких как малоновый диальдегид (MDA). Это было показано на моделях с поросятами [55], цыплятами [43, 67] и яками [60]. Механизм антиоксидантного действия частично связан с активацией сигнального пути Nrf2/Keap1 [68].

Регуляция микробиоты кишечника. *H. coagulans* способна модулировать состав кишечной микробиоты, способствуя росту полезных бактерий и подавляя условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Добавление пробиотика в рацион яков увеличивало альфа-разнообразие микробиоты рубца и приводило к росту численности полезных родов (*Prevotella*, *Roseburia*, *Succinivibrio*), ассоциированных с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), при одновременном снижении потенциально патогенной *Treponema* [61]. У мышей с моделью алкогольной болезни печени *H. coagulans* увеличивала относительную численность *Lachnospiraceae_NK4A136_group*, *Ruminococcaceae_UCG-005* и *Akkermansia muciniphila*, восстанавливая баланс микробиоты, нарушенный этанолом [69, 70]. У поросят *H. coagulans* способствовала увеличению числа лактобацилл в толстой кишке и снижению численности *Clostridium* [55]. Изменение состава микробиоты коррелировало с повышением уровня КЦЖК (ацетата, пропионата, бутирата) в кишечнике [69, 70], которые являются ключевыми метаболитами, обеспечивающими энергией колоноциты и поддерживающими барьерную функцию кишечника.

Влияние на метаболическое здоровье и печень. Ряд исследований указывает на способность *H. coagulans* влиять на системный метаболизм. У поросят добавление пробиотика (2×10^7 КОЕ/г) приводило к снижению уровня общего холестерина и активности гамма-глутамилтрансферазы (GGT) в плазме крови [56], что свидетельствует о положительном влиянии на липидный обмен и функцию печени. На мышинной модели алкогольной болезни печени (АБП) было показано, что *H. coagulans* (1×10^9 КОЕ) уменьшает жировую дистрофию и воспаление в печени (снижение ИЛ-1β, ФНО-α), улучшает барьерную функцию кишечника (восстанавливая экспрессию белков плотных контактов Occludin, Claudin-1, ZO-1 и муцина Muc2) и снижает уровень липополисахаридов (LPS) в сыворотке [69, 70]. В

опытах на крысах Lee с соавт. (2016) изучали, как *B. coagulans* и соевая пульпа влияют на обмен желчных кислот. Соевая пульпа была использована в качестве пребиотика и усиливала выведение вторичных желчных кислот, включая токсичную дезоксихолевую кислоту. Добавление *B. coagulans* совместно с соевой пульпой предотвращало этот избыточный рост уровня вторичных желчных кислот, сохраняя полезные эффекты пребиотика [71].

Детоксикация тяжелых металлов. Некоторые штаммы *H. coagulans* способны связывать и выводить из организма тяжелые металлы. Например, штамм R11, выделенный из почвы свинцового рудника, эффективно адсорбирует ионы свинца Pb^{2+} [72, 54]. При добавлении в корм курам-несушкам, подвергшимся воздействию свинца, он не только ослаблял токсические эффекты, но и повышал концентрацию α -соланина в слепой кишке. Что, в свою очередь, коррелировало со снижением численности потенциальных патогенов, включая *Prevotella* spp. [54].

Биотехнологические аспекты производства. При промышленном получении пробиотиков на основе *H. coagulans* важно последовательно оптимизировать все стадии технологического процесса. Основная цель этого процесса – образование как можно большего количества жизнеспособных спор. Подбор условий культивирования (температура 50°C, pH 6,5, скорость перемешивания 150 об/мин) и состава питательной среды позволяет достичь высоких титров продукции, например, до 80 г/л молочной кислоты [13]. При этом высокая оптическая чистота L-молочной кислоты (до 99,9%) дополнительно подтверждает эффективность штамма-продуцента [33].

Финальным этапом производственной цепочки является лиофилизация (сублимационная сушка), которая переводит клетки в состояние анабиоза и обеспечивает длительное хранение пробиотического препарата. На этом этапе критическое значение имеет выбор криопротектора. Показано, что наилучшие результаты даёт использование сахарозы в концентрации 12% – она обеспечивает высокую выживаемость бактерий после сушки [73].

Использование молекулярно-генетических методов, необходимых для паспортизации промышленных штаммов, прежде всего анализ последовательности гена 16S рРНК, позволяют подтвердить видовую принадлежность культур. Дополнительная оценка экспрессии ключевых генов, например, L-лактатдегидрогеназа или полигалактуроназа, помогает отобрать наиболее перспективные штаммы для включения в пробиотические композиции [20].

Farajinejad и соавт. [74] исследовали продукцию экзополисахаридов *H. coagulans* в закваске из цельносмолотой пшеницы и показали, что полученные экзополисахариды улучшают микроструктуру теста и замедляют черствение хлебобулочных изделий. Pan и соавт. [75] изучали ферментацию бататового пюре различными штаммами и установили, что *H. coagulans* эффективно повышает содержание белка и полифенолов в конечном продукте, увеличивая его питательную ценность. В других исследованиях показана возможность использования *H. coagulans* для ферментации гороховой дисперсии с целью получения продуктов с повышенной усвояемостью белка [76], а также для создания функционального мороженого с пробиотическими свойствами [77].

Взаимодействие с другими кормовыми добавками и новые направления применения. *H. coagulans* хорошо сочетается с другими кормовыми добавками, часто проявляя синергетический эффект. Сочетание *H. coagulans* с различными пребиотиками (фруктоолигосахаридами, инулином, хитозанолигосахаридами, пектином) усиливает его положительное влияние на микробиоту и иммунитет. Например, синбиотик с хитозанолигосахаридами эффективнее снижал воспаление при колите у мышей [78], а комбинация с инулином улучшала показатели при артрите у крыс [79]. Добавление протеазы к низкопротеиновому рациону с *H. coagulans* помогало полностью нивелировать негативные эффекты снижения белка и улучшало усвоение аминокислот [80]. Показан также синергизм с эфирными маслами, например, α -терпинеолом, в защите кишечника поросят от ETEC [81].

Новые направления применения. Помимо кормового применения перспективным направлением является использование *H. coagulans* в технологиях производства функциональных пищевых продуктов для человека [74, 75]. Генетический потенциал *H. coagulans* активно используется в задачах биоконверсии лигноцеллюлозного сырья. Штамм *H. coagulans* MA-13 продемонстрировал способность к продукции оптически чистой L-молочной кислоты при ферментации необработанных отходов цитрусовых [82]. Другие исследования подтверждают эффективность использования *H. coagulans* для переработки отходов целлюлозно-бумажной промышленности [35], а также отходов макаронного производства [83]. Влияние *H. coagulans* на микробиоту хозяина не ограничивается прямым антагонизмом. В исследовании на крысах с запором было показано, что прием штамма *H. coagulans* SNZ 1969 способствовал повышению секреции муцина и экспрессии генов *Muc2* и *AQP8* в толстом отделе кишечника, что улучшало дефекацию [84]. Кроме того, продемонстрировано, что пробиотик может модулировать метаболизм желчных кислот в кишечнике, подавляя избыточную продукцию вторичных желчных кислот [71].

Иммуномодулирующие свойства *H. coagulans* подтверждены в модели адьювант-индуцированного артрита у крыс, где пероральное введение *B. coagulans* достоверно снижало уровень провоспалительных медиаторов [79]. Важно отметить, что функциональность пробиотика может зависеть от матрицы, в которой он доставляется. В эксперименте на крысах потребление йогурта, обогащенного *H. coagulans*, приводило к снижению уровня глюкозы и триглицеридов в сыворотке крови, тогда как при потреблении апельсинового сока с тем же пробиотиком подобный эффект отсутствовал [85].

Заключение. Совокупность современных данных позволяет рассматривать *Heuendrickxia coagulans* как одну из наиболее перспективных пробиотических культур нового поколения для животноводства. Ключевое преимущество этого микроорганизма по сравнению с классическими лактобациллами заключается в способности образовывать споры, что обеспечивает высокую устойчивость к технологической обработке кормов и способствует выживаемости при прохождении через агрессивные условия желудочно-кишечного тракта [6, 8].

Пробиотики на основе *H. coagulans* способствуют нормализации и улучшению кишечной микробиоты: стимулируют рост полезных микроорганизмов, что меняет метаболическую активность микробиома [55, 86]. Параллельно *H. coagulans* влияет

на иммунный статус хозяина, усиливая защитные реакции [43, 66]. Важным пробиотическим свойством является способность *H. coagulans* продуцировать бактериоцины, в частности коагулин, что открывает перспективы создания новых антимикробных средств [24, 87].

Добавление *H. coagulans* в рацион сельскохозяйственных животных и птицы сопровождается комплексом позитивных эффектов. Повышаются скорость роста и эффективность использования корма [44, 58], улучшается барьерная функция кишечника [45, 56], укрепляется иммунитет и неспецифическая резистентность к инфекциям [46, 63]. В ряде работ отмечено и улучшение показателей качества продукции [49, 88].

Безопасность *H. coagulans* для теплокровных животных подтверждается как длительным опытом применения, так и результатами полногеномного анализа [23, 26, 28]. Штаммы характеризуются генетической стабильностью и отсутствием клинически значимых факторов риска, что делает их удобными для включения в комбинированные кормовые добавки, синбиотические комплексы и препараты с ферментами [12, 78]. В совокупности эти свойства позволяют рассматривать *H. coagulans* как реальную альтернативу кормовым антибиотикам.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются уточнение молекулярных механизмов взаимодействия пробиотика с кишечным микробиомом и иммунной системой хозяина, а также разработка штамм-специфичных схем применения для разных видов животных. Большой интерес представляет потенциал *H. coagulans* в области биоремедиации и переработки органических отходов, включая очистку сточных вод ферментационных производств [89], улучшение ферментации трудногидролизуемых компонентов растительных кормов [36] и снижение экологической нагрузки животноводства за счёт уменьшения выбросов азотсодержащих соединений.

Литература

1. Al-Khalaifa H. et al. Effect of dietary probiotics and prebiotics on the performance of broiler chickens // *Poult. Sci.* 2019. Vol. 98. № 10. P. 4465 – 4479. DOI: 10.3382/ps/pez282.
2. Buiatte V., Schultheis M., Lorenzoni A.G. Deconstruction of a multi-strain Bacillus-based probiotic used for poultry: an in vitro assessment of its individual components against *C. perfringens* // *BMC Res. Notes.* 2023. Vol. 16. № 1. P. 117. DOI: 10.1186/s13104-023-06384-1.
3. Зайбих Л. Пробиотики: сейчас и тогда. Инновации в области здоровья кишечника // *Комбикорма.* 2021. № 9. С. 65 – 67.
4. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 2002. 11 с.
5. Payne J. et al. The potential of Bacillus species as probiotics in the food industry: A review // *Foods.* 2024. Vol. 13. № 15. P. 2444. DOI: 10.3390/foods13152444.
6. Wang L. et al. Application of Weizmannia coagulans in the medical and livestock industry // *Ann. Microbiol.* 2022. Vol. 72. P. 30. DOI: 10.1186/s13213-022-01687-3.
7. Dooley D. et al. Expanded genome and proteome reallocation in a novel, robust Bacillus coagulans strain capable of utilizing pentose and hexose sugars // *mSystems.* 2024. Vol. 9. № 11. P. e0095224. DOI: 10.1128/msystems.00952-24.
8. Liang J. et al. Progress of research and application of Heyndrickxia coagulans (Bacillus coagulans) as probiotic bacteria // *Front. Cell Infect Microbiol.* 2024. May 28; 14: 1415790. doi: 10.3389/fcimb.2024.1415790.
9. De Clerck E. et al. Polyphasic characterization of Bacillus coagulans strains, illustrating heterogeneity within this species, and emended description of the species // *Syst. Appl. Microbiol.* 2004. Vol. 27. № 1. P. 50 – 60. DOI: 10.1078/0723-2020-00250.

10. Sarles W.B., Hammer B.W. Observations on *Bacillus coagulans* // *J. Bacteriol.* 1932. Vol. 23. № 4. P. 301 – 314. DOI: 10.1128/jb.23.4.301-314.1932.
11. Zhu M. et al. Complete genome sequence of *Heyndrickxia (Bacillus) coagulans* BC99 isolated from a fecal sample of a healthy infant // *Microbiol. Resour. Announc.* 2024. Vol. 13. № 1. P. e0044923. DOI: 10.1128/mra.00449-23.
12. Wang Y. et al. Complete genome sequencing revealed the potential application of a novel *Weizmannia coagulans* PL-W with promising bacteriocins in food preservative // *Foods.* 2023. Vol. 12. № 1. P. 216. DOI: 10.3390/foods12010216.
13. Ертилецкая Н.Л. и др. Исследование продуктивности и свойств штамма *Weizmannia coagulans*, способного синтезировать L-молочную кислоту // *Изв. вузов. Прикладная химия и биотехнология.* 2024. Т. 14. № 4. С. 512 – 520. DOI: 10.21285/2227-2925-2024-14-4-512-520.
14. Pamueangmun P. et al. Probiotic potential of *Weizmannia coagulans* MA42, an endospore-forming probiotic bacterium capable of dietary fiber digestion // *Foods.* 2024. Vol. 13. № 4. P. 710. DOI: 10.3390/foods13040710.
15. Сульдина Е.В. и др. Разработка молекулярно-генетической системы детекции уровня экспрессии генов *Heyndrickxia coagulans* // *Вестн. Ульянов. гос. с.-х. акад.* 2024. № 3 (63). С. 109 – 116. DOI: 10.18286/1816-4501-2024-3-109-116.
16. Gupta R.S. et al. Robust demarcation of 17 distinct *Bacillus* species clades, proposed as novel *Bacillaceae* genera, by phylogenomics and comparative genomic analyses: description of *Robertmurraya kyonggiensis* sp. nov. and proposal for emended genus *Bacillus* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2020. Vol. 70. № 11. P. 5753 – 5798. DOI: 10.1099/ijsem.0.004475.
17. Narsing Rao M.P. et al. Genome-based reclassification of *Bacillus acidicola*, *Bacillus pervagus* and the genera *Heyndrickxia*, *Margalitia* and *Weizmannia* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2023. Vol. 73. № 7. DOI: 10.1099/ijsem.0.005961.
18. Shaikh S.S. et al. In-silico analysis of probiotic attributes and safety assessment of probiotic strain *Bacillus coagulans* BCP92 for human application // *Lett Appl Microbiol.* 2024. Jan. 2; 77 (1): ova145. doi: 10.1093/lambio/ova145.
19. Мартынова К.В. Бактериологическая идентификация бактерий *Bacillus coagulans*, выделенных из томатов и томатосодержащих продуктов питания // *Актуал. вопр. ветеринар. биологии.* 2019. № 2 (42). С. 23 – 28. DOI: 10.24411/2074-5036-2019-10019.
20. Wang Y. et al. Elucidating the Role and Regulation of a Lactate Permease as Lactate Transporter in *Bacillus coagulans* DSM1 // *Appl Environ Microbiol.* 2019. Jul. 1; 85 (14): e00672 – 19. doi: 10.1128/AEM.00672-19.
21. Kim J.A., Kim D.H., Kim Y. Complete genome sequence of *Bacillus coagulans* CACC834 isolated from canine // *J. Anim. Sci. Technol.* 2021. Vol. 63. № 6. P. 1464 – 1467. DOI: 10.5187/jast.2021.e108.
22. Su F., Xu P. Genomic analysis of thermophilic *Bacillus coagulans* strains: efficient producers for platform chemicals // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. P. 3926. DOI: 10.1038/srep03926.
23. Wu Y. et al. Comprehensive genomic analysis and evaluation of in vivo and in vitro safety of *Heyndrickxia coagulans* BC99 // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14. № 1. P. 26602. DOI: 10.1038/s41598-024-78202-y.
24. Hyronimus B., Le Marrec C., Urdaci M.C. Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* I4 // *J. Appl. Microbiol.* 1998. Jul.; 85(1): 42 – 50. doi: 10.1046/j.1365-2672.1998.00466.x.
25. Endres J.R. et al. Safety assessment of a proprietary preparation of a novel Probiotic, *Bacillus coagulans*, as a food ingredient // *Food Chem. Toxicol.* 2009. Vol. 47. № 6. P. 1231 – 1238. DOI: 10.1016/j.fct.2009.02.018.
26. Endres J.R. et al. One-year chronic oral toxicity with combined reproduction toxicity study of a novel probiotic, *Bacillus coagulans*, as a food ingredient // *Food Chem. Toxicol.* 2011. Vol. 49. № 5. P. 1174 – 1182. DOI: 10.1016/j.fct.2011.02.012.
27. Orrù L. et al. Draft genome sequence of *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, a widely used spore-forming probiotic strain // *Genome Announc.* 2014. Vol. 2. № 6. P. e01080 – 14. DOI: 10.1128/genomeA.01080-14.
28. Salvetti E. et al. Integrate genome-based assessment of safety for probiotic strains: *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 as a case study // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016. Vol. 100. № 10. P. 4595 – 4605. DOI: 10.1007/s00253-016-7416-9.
29. Салмина Е.С. и др. Определение хронической токсичности пробиотика *Bacillus coagulans* // *Учен. записки Казан. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н.Э. Баумана.* 2022. Т. 252. № 4. С. 215 – 220.
30. Проворова Н.А. и др. Гистологическое исследование печени и 12-перстной кишки лабораторных мышей при использовании пробиотика *Bacillus coagulans* // *Учен. записки Казан. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н.Э. Баумана.* 2023. Т. 254. № 2. С. 198 – 203.

31. Квашнина Л.В., Родионов В.П. Коррекция дисбиоза кишечника у детей младшего школьного возраста в период реабилитации после инфекционных гастроэнтеритов с помощью препарата Лактовит Форте // *Здоровье ребенка*. 2012. № 7 (42). С. 42 – 46. DOI: 10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193634.
32. Квашнина Л.В., Родионов В.П., Матвиенко И.Н. Возможности коррекции дефицита железа и нарушений микробиоценоза кишечника у детей // *Здоровье ребенка*. 2016. № 6 (74). С. 68 – 73.
33. Romanova N.A. et al. A thermophilic L-lactic acid producer of high optical purity: Isolation and identification // *Microbiology*. 2024. Vol. 93. № 2. P. 145 – 153. DOI: 10.1134/S0026261723603329.
34. Cox R. et al. Fermentative valorisation of xylose-rich hemicellulosic hydrolysates from agricultural waste residues for lactic acid production under non-sterile conditions // *Waste Manag.* 2023. Vol. 166. P. 336 – 345. DOI: 10.1016/j.wasman.2023.05.015.
35. Olszewska-Widdrat A. et al. Bioprocess optimization for lactic and succinic acid production from a pulp and paper industry side stream // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023. Vol. 11. P. 1176043. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1176043.
36. Zhang Z. et al. Effective gossypol removal from cottonseed meal through optimized solid-state fermentation by *Bacillus coagulans* // *Microb. Cell Fact.* 2022. Vol. 21. № 1. P. 252. DOI: 10.1186/s12934-022-01976-1.
37. Mazhar S., et al. In vitro safety and functional characterization of the novel *Bacillus coagulans* strain CGI314 // *Front. Microbiol.* 2024. 14: 1302480. doi: 10.3389/fmicb.2023.1302480.
38. Sreenadh M., Kumar K.R., Nath S. In Vitro Evaluation of *Weizmannia coagulans* Strain LMG S-31876 Isolated from Fermented Rice for Potential Probiotic Properties, Safety Assessment and Technological Properties // *Life (Basel)*. 2022. Sep. 6; 12 (9): 1388. doi: 10.3390/life12091388.
39. Kalogridou-Vassiliadou D. Biochemical activities of *Bacillus* species isolated from flat sour evaporated milk // *J. Dairy Sci.* 1992. Oct.; 75 (10): 2681 – 6. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(92)78030-8.
40. Bromfield J.I. et al. The evaluation of next-generation probiotics on broiler growth performance, gut morphology, gut microbiome, nutrient digestibility, in addition to enzyme production of *Bacillus* spp. in vitro // *Anim. Nutr.* 2024. Vol. 18. P. 133 – 144. DOI: 10.1016/j.aninu.2024.03.013.
41. Suwanangul S. et al. Innovative Insights for Establishing a Synbiotic Relationship with *Bacillus coagulans*: Viability, Bioactivity, and In Vitro-Simulated Gastrointestinal Digestion // *Foods*. 2023. Oct. 8; 12 (19): 3692. doi: 10.3390/foods12193692. PMID: 37835345; PMCID: PMC10572198.
42. Петров А.Н., Матвеев А.С., Стрижко М.Н. Исследование штаммов микроорганизмов, обладающих β -галактозидазной активностью, и их анализ // *Техника и технология пищевых производств*. 2013. № 1 (28). С. 95 – 101.
43. Zhang B. et al. Effects of *Bacillus coagulans* on growth performance, antioxidant capacity, immunity function, and gut health in broilers // *Poult. Sci.* 2021. Vol. 100. № 6. P. 101168. DOI: 10.1016/j.psj.2021.101168.
44. Cavazzoni V., Adami A., Castrovilli C. Performance of broiler chickens supplemented with *Bacillus coagulans* as probiotic // *Br. Poult. Sci.* 1998. Vol. 39. № 4. P. 526 – 529. DOI: 10.1080/00071669888719.
45. Wu Y. et al. Effects of *Bacillus coagulans* supplementation on the growth performance and gut health of broiler chickens with *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2018. Vol. 9. P. 9. DOI: 10.1186/s40104-017-0220-2.
46. Zhen W. et al. Effect of dietary *Bacillus coagulans* supplementation on growth performance and immune responses of broiler chickens challenged by *Salmonella enteritidis* // *Poult. Sci.* 2018. Vol. 97. № 8. P. 2654 – 2666. DOI: 10.3382/ps/pey119.
47. Wang Y., Gu Q. Effect of probiotic on growth performance and digestive enzyme activity of Arbor Acres broilers // *Res Vet Sci.* 2010. Oct.; 89 (2): 163 – 7. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.03.009. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20350733.
48. Забашта Н.Н. и др. Использование пробиотической кормовой добавки «Лактовит-ЖК» на основе функциональных молочнокислых микроорганизмов в рационе цыплят-бройлеров // *Сб. науч. тр. Сев.-Кав. НИИ животноводства*. 2016. Т. 5. С. 112 – 118.
49. Reda F.M. et al. Harnessing functional feed additives for sustainable production: the role of *Bacillus coagulans* and *Paenibacillus polymyxa* mixture in improving production and health of meat-type quails // *Front Vet Sci.* 2025. Sep. 24; 12: 1639681. doi: 10.3389/fvets.2025.1639681.
50. Yu X. et al. Effects of dietary *Bacillus coagulans* on growth performance, immune function and antioxidant status of lipopolysaccharide-challenged broilers // *Ital. J. Anim. Sci.* 2022. Vol. 21. № 1. P. 901 – 910. doi: 10.3389/fvets.2022.846649.
51. Мерзлякова А.В., Мерзляков С.В., Жолобова И.С. Эффективность использования пробиотиков на основе *Bacillus subtilis* и *Bacillus coagulans* при выращивании перепелов // *Птицеводство*. 2019. № 5. С. 32 – 36.

52. Hamzhehee Z. et al. Effects of dietary of *Bacillus coagulans*, whey powder, and their interaction on the performance of Lohmann LSL-lite laying hens in the late production phase // *PLoS One*. 2025. Vol. 20. № 5. P. e0322557. DOI: 10.1371/journal.pone.0322557.
53. Xu L. et al. Research Note: Effects of *Bacillus coagulans* X26 on the production performance, intestinal structure, short-chain fatty acids and flora composition of laying hens during the peak laying period // *Poult. Sci.* 2022. Jun.; 101 (6): 101835. doi: 10.1016/j.psj.2022.101835.
54. Xing S.C. et al. The combination of lead and *Bacillus coagulans* R11 increased the concentration of alpha-solanine in the cecum of laying hens and the pathogens abundance decreased // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 585197. DOI: 10.3389/fmicb.2020.585197.
55. Wu T. et al. Beneficial impact and molecular mechanism of *Bacillus coagulans* on piglets' intestine // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 7. P. 2084. DOI: 10.3390/ijms19072084.
56. Wu T. et al. Protective effects of α -terpineol and *Bacillus coagulans* on intestinal function in weaned piglets infected with a recombinant *Escherichia coli* expressing heat-stable enterotoxin STa // *Front. Vet. Sci.* 2023. Feb. 10; 10: 1118957. doi: 10.3389/fvets.2023.1118957.
57. Zheng W. et al. The synbiotic mixture of lactulose and *Bacillus coagulans* protects intestinal barrier dysfunction and apoptosis in weaned piglets challenged with lipopolysaccharide // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2023. Vol. 14. № 1. P. 80. DOI: 10.1186/s40104-023-00882-9.
58. Aida M. et al. *Heyndrickxia coagulans* SANK70258 supplementation improves growth performance, gut health, and liver function in growing pigs // *Front. Vet. Sci.* 2025. May. 27; 12: 1537913. doi: 10.3389/fvets.2025.1537913.
59. Ripamonti B. et al. Administration of *Bacillus coagulans* in calves: recovery from faecal samples and evaluation of functional aspects of spores // *Vet. Res. Commun.* 2009. Vol. 33. № 8. P. 991 – 1001. DOI: 10.1007/s11259-009-9318-0.
60. Zhang C. et al. Effects of adding *Bacillus coagulans* to the diet on diarrhea, gut microbiota, and metabolites in yak // *BMC Vet. Res.* 2025. Vol. 22. № 1. P. 41. DOI: 10.1186/s12917-025-05205-w.
61. Zhang C. et al. Effects of dietary supplementation with *Bacillus coagulans* on growth and immune performance, rumen microorganisms, and metabolites of yaks // *BMC Microbiol.* 2025. Dec. 8; 25 (1): 789. doi: 10.1186/s12866-025-04498-z.
62. Fath El-Bab A.F. et al. Dietary supplementation of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) with β -glucan and/or *Bacillus coagulans*: Synergistic impacts on performance, immune responses, redox status and expression of some related genes // *Front. Vet. Sci.* 2022. Vol. 9. P. 1011715. DOI: 10.3389/fvets.2022.1011715.
63. Amoah K. et al. Dietary supplementation of probiotic *Bacillus coagulans* ATCC 7050 and its effects on growth performance, immune response, intestinal microbiota, and disease resistance in white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) // *Fish Shellfish Immunol.* 2019. Vol. 89. P. 641 – 649.
64. Zheng X. et al. Low fish meal diet supplemented with probiotics ameliorates intestinal barrier and immunological function of *Macrobrachium rosenbergii* via the targeted modulation of gut microbes and derived secondary metabolites // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1074399. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1074399.
65. Ильяшенко А.Н. Бациллярные пробиотики в кормлении и содержании гидробионтов // *Животноводство и кормопроизводство*. 2022. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/batsillyarnye-probiotiki-v-kormlenii-i-soderzhanii-gidrobiontov> (дата обращения: 02.04.2026).
66. Zhang S. et al. Lipoteichoic acid from *Heyndrickxia coagulans* HOM5301 modulates the immune response of RAW 264.7 macrophages // *Nutrients*. 2024. Vol. 16. № 17. P. 3014. DOI: 10.3390/nu16173014.
67. Hou J. et al. Effects of dietary *Bacillus coagulans* and tributyrin on growth performance, serum antioxidants, intestinal morphology, and cecal microbiota of growing yellow-feathered broilers // *Animals*. 2023. Vol. 13. № 22. P. 3534. DOI: 10.3390/ani13223534.
68. Wang Y. et al. *Bacillus coagulans* TL3 inhibits LPS-induced caecum damage in rat by regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B and Nrf2 signal pathways and modulating intestinal microflora // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 5463290. DOI: 10.1155/2022/5463290.
69. Liu Z. et al. *Bacillus coagulans* regulates gut microbiota and ameliorates the alcoholic-associated liver disease in mice // *Front. Microbiol.* 2024. Vol. 15. P. 1337185. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1337185.
70. Liu Z. et al. *Bacillus coagulans*-pectin synbiotic modulates gut microbiota composition and attenuates ethanol-induced alcoholic liver disease in mice // *Microorganisms*. 2025. Vol. 13. № 9. P. 1986. DOI: 10.3390/microorganisms13091986.
71. Lee Y. et al. Combination of soya pulp and *Bacillus coagulans* lilac-01 improves intestinal bile acid metabolism without impairing the effects of prebiotics in rats fed a cholic acid-supplemented diet // *Br. J. Nutr.* 2016. Vol. 116. № 4. P. 603 – 610. DOI: 10.1017/S0007114516002270.

72. Xing S.C. et al. *Bacillus coagulans* R11 maintained the intestinal immune response and structural integrity of broiler chickens to against lead toxicity // *Biol. Trace Elem. Res.* 2018. Vol. 185. № 1. P. 214 – 222. DOI: 10.1007/s12011-018-1244-6.
73. Ашихмина М.С. и др. Разработка технологии лиофилизации и оптимизация криопротекторов для улучшения совместного культивирования бактерий *Bacillus coagulans* и *Streptococcus thermophilus* // *Ползунов. вестн.* 2024. № 2. С. 37 – 45. DOI: 10.25712/ASTU.2072-8921.2024.02.005.
74. Farajinejad Z. et al. In situ produced exopolysaccharides by *Bacillus coagulans* IBRC-M 10807 and its effects on properties of whole wheat sourdough // *Food Sci. Nutr.* 2023. Vol. 11. № 11. P. 7000 – 7012. DOI: 10.1002/fsn3.3624.
75. Pan L. et al. Effects of different strains fermentation on nutritional functional components and flavor compounds of sweet potato slurry // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. P. 1241580. DOI: 10.3389/fnut.2023.1241580.
76. Самсонова Д.А. и др. Гороховая дисперсия как основа для производства ферментированных продуктов // *Новые технологии.* 2025. № 1. С. 112 – 120.
77. Soodbar M. et al. Physicochemical, antioxidant characteristics and sensory evaluation of functional pro-biogenic ice cream // *Food Sci. Nutr.* 2024. Vol. 13. № 1. P. e4619. DOI: 10.1002/fsn3.4619.
78. Liu Z. et al. *Bacillus coagulans* in combination with chitooligosaccharides regulates gut microbiota and ameliorates the DSS-induced colitis in mice // *Microbiol. Spectr.* 2022. Vol. 10. № 4. P. e0064122. DOI: 10.1128/spectrum.00641-22.
79. Abhari K. et al. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats // *Food Nutr. Res.* 2016. Vol. 60. P. 30876. DOI: 10.3402/fnr.v60.30876.
80. Niu J. et al. Protease and *Bacillus coagulans* Supplementation in a Low-Protein Diet Improves Broiler Growth, Promotes Amino Acid Transport Gene Activity, Strengthens Intestinal Barriers, and Alters the Cecal Microbial Composition // *Animals (Basel).* 2025. Jan. 10.;15 (2): 170. doi: 10.3390/ani15020170.
81. Wu T. et al. Protective effects of α -terpineol and *Bacillus coagulans* on intestinal function in weaned piglets infected with a recombinant *Escherichia coli* expressing heat-stable enterotoxin STa // *Front. Vet. Sci.* 2023. Vol. 10. P. 1118957. DOI: 10.3389/fvets.2023.1118957.
82. Aulitto M. et al. Thermophilic biocatalysts for one-step conversion of citrus waste into lactic acid // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2024. Vol. 108. № 1. P. 155. DOI: 10.1007/s00253-023-12904-7.
83. Marzo-Gago C. et al. Valorising pasta industry wastes by the scale up and integration of solid-state and liquid-submerged fermentations // *Bioresour. Technol.* 2024. Vol. 391. P. 129909. DOI: 10.1016/j.biortech.2023.129909.
84. Jung S.M. et al. Effect of *Bacillus coagulans* SNZ 1969 on the Improvement of Bowel Movement in Loperamide-Treated SD Rats // *Nutrients.* 2022. Vol. 14. № 18. P. 3710. DOI: 10.3390/nu14183710.
85. Almada-Érix C.N. et al. Orange Juice and Yogurt Carrying Probiotic *Bacillus coagulans* GBI-30 6086: Impact of Intake on Wistar Male Rats Health Parameters and Gut Bacterial Diversity // *Front Microbiol.* 2021. Apr. 1; 12: 623951. doi: 10.3389/fmicb.2021.623951.
86. Kang Y. et al. Combined microbiome and metabolomics analysis of yupingfeng san fermented by *Bacillus coagulans*: insights into probiotic and herbal interactions // *PeerJ.* 2025. Vol. 13. P. e19206. DOI: 10.7717/peerj.19206.
87. Masuda Y. et al. Construction of leaderless-bacteriocin-producing bacteriophage targeting *E. coli* and neighboring Gram-positive pathogens // *Microbiol. Spectr.* 2021. Vol. 9. № 1. P. e00141 – 21. DOI: 10.1128/Spectrum.00141-21.
88. Khajeh Bami M., Afsharmanesh M., Ebrahimnejad H. Effect of Dietary *Bacillus coagulans* and Different Forms of Zinc on Performance, Intestinal Microbiota, Carcass and Meat Quality of Broiler Chickens // *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020 Jun.; 12 (2): 461 – 472. doi: 10.1007/s12602-019-09558-1.
89. Liu J. et al. Co-culture of *Bacillus coagulans* and *Candida utilis* efficiently treats *Lactobacillus* fermentation wastewater // *AMB Express.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 1 – 6. DOI: 10.1186/s13568-019-0792-7.

УДК 612.622+636.22/.28.082.451:577.17.02

Факторы эффективности использования доноров для получения ооцитов у крупного рогатого скота

Чинаров Р.Ю.¹, Позябин С.В.²,
Багиров В.А.¹

¹ ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,
Московская обл. Россия

² ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина,
Москва, Россия

Аннотация. Обзор посвящен анализу факторов, оказывающих влияние на эффективность использования доноров для получения ооцитов посредством аспирации фолликулов яйчников под ультразвуковым контролем (OPU) у крупного рогатого скота. Во введении подчёркивается постепенная замена производства эмбрионов *in vivo* продукцией эмбрионов, полученных *in vitro* из ооцитов, извлеченных посредством OPU. Это делает важным решение задачи повышения количества и качества ооцитов, получаемых от самок-доноров. Материалом для исследований служили научно-информационные источники, представленные в российских и международных базах (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearchGate, PubMed), статистические и аналитические данные комитета по сбору данных Международного общества эмбриональных технологий (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). Для написания обзора был отобран 151 первоисточник. Проведен краткий анализ современного состояния исследований особенностей полового цикла самок крупного рогатого скота. Описаны методы, которые помогают улучшить результаты OPU у коров. Среди них: подбор оптимальных технических параметров процедуры, проведение OPU на определенной стадии развития фолликулов, стимуляция роста и созревания фолликулов с помощью гонадотропинов, а также использование биомаркеров для отбора лучших коров-доноров. Показан вклад собственных исследований авторов в решение вышеназванной научной проблемы.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, вспомогательные репродуктивные технологии, аспирация фолликулов, OPU, получение эмбрионов *in vitro*.

Для цитирования: Чинаров Р.Ю., Позябин С.В., Багиров В.А. Факторы эффективности использования доноров для получения ооцитов у крупного рогатого скота // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 36—57. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.003

Factors contributing to the effective use of donors for oocyte collection in cattle

R. Yu. Chinarov¹, S.V. Pozyabin²,
V.A. Bagirov¹

¹ L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry
Moscow Region, Russia

² FSFEI HE Moscow MGAVMB
Moscow, Russia

Abstract. This review analyzes the factors influencing the effectiveness of using donors for oocyte retrieval via ultrasound-guided ovarian follicle aspiration — Ovum Pick-Up (OPU), in cattle. The introduction highlights the gradual shift from *in vivo* embryo production to the production of embryos obtained *in vitro* from oocytes retrieved via OPU. This makes it crucial to address the challenge of increasing the quantity and quality of oocytes obtained from female donors. The research material consisted of scientific and informational sources available in Russian and international databases (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearchGate, PubMed), as well as statistical and analytical data from the Data Collection Committee of the International Embryo Technology Society (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). A total of 151 primary sources were selected for this review. A brief analysis of the current state of research on the characteristics of the estrous cycle in female cattle was conducted. Methods that help improve OPU outcomes in cows are described. These include: selecting optimal technical parameters for the procedure, performing OPU at a specific stage of follicular development, stimulating follicular growth and maturation using gonadotropins, and using biomarkers to select the best donor cows. The authors' own research contributions to addressing the scientific problem are highlighted.

Keywords: cattle, assisted reproductive technologies, follicular aspiration, OPU, *in vitro* embryo production.

For citation: Chinarov RYu, Pozyabin SV, Bagirov VA. Factors contributing to the effective use of donors for oocyte collection in cattle. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 1: 36—57. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.003

В последние годы наблюдается стремительное развитие метода получения эмбрионов *in vitro* (IVP), который основан на использовании ооцитов из яичников самок. Ооциты извлекают посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем ультразвука (Ovum Pick-Up, OPU) [1, 2]. Технология OPU/IVP постепенно замещает традиционную методику МОЕТ [3], при которой эмбрионы вымываются у доноров после индуцированной полиовуляции и искусственного осеменения (IVD-эмбрионы) [4]. Согласно данным Международного общества эмбриональных технологий (IETS), за период с 1998 по 2021 год количество произведенных IVP-эмбрионов выросло с 85 тысяч до более 1,5 миллионов, что в 3,9 раза превышает число IVD-эмбрионов [5]. При этом 98,6% всех IVP-эмбрионов получают из OPU-ооцитов [6]. Основным преимуществом OPU/IVP является возможность получения большого числа эмбрионов за определенный период, даже без стимуляции экзогенными гонадотропинами [5]. Это делает её более эффективной по сравнению с МОЕТ и способствует постепенному вытеснению IVD-эмбрионов. Увеличение эффективности OPU/IVP открывает новые перспективы для сохранения генетических ресурсов крупного рогатого скота *ex situ* [7, 8].

Успешность технологии OPU/IVP в значительной степени определяется количеством и качеством ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), которые можно получить от одного донора за одну процедуру. Увеличение количества извлекаемых ОКК может быть достигнуто за счет повышения числа пригодных к аспирации фолликулов на момент проведения процедуры OPU и улучшения степени извлечения ОКК. Качество ооцитов оценивается по их «компетенции к развитию», включая возможность возобновления мейоза, деления после оплодотворения, развития до стадии бластоцисты, а также способности поддерживать беременность и приводить к рождению здорового потомства [9]. Как показано в таблице 1, между отдельными экспериментами наблюдаются существенные различия в эффективности получения IVP-эмбрионов, что может быть следствием влияния факторов различной природы. Выявление таких факторов позволит оптимизировать отдельные этапы технологии получения OPU/IVP-эмбрионов и повысить ее эффективность.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего обзора является анализ методических подходов, направлений и результатов исследований по выявлению факторов, влияющих на результативность использования доноров в отношении количества извлекаемых ОКК и их компетенции к эмбриональному развитию, для повышения эффективности технологии OPU/IVP.

Материалом для исследований служили научно-информационные источники, представленные в российских и международных базах (E-Library, Wiley, Elsevier, ResearGate, PubMed), статистические и аналитические данные комитета по сбору данных Международного общества эмбриональных технологий (IETS) (<https://www.iets.org/Committees/Data-Retrieval-Committee>). Проведен краткий анализ современного состояния исследований особенностей полового цикла самок крупного рогатого скота. В тексте рассмотрены методы улучшения эффективности OPU у крупного рогатого скота. Среди них — подбор оптимальных технических параметров OPU, проведение процедуры на определённой стадии роста и развития фолликулов, стимуляция роста и созревания фолликулов с помощью гонадотропинов, а также использование биомаркеров для отбора коров-доноров.

Табл. 1. Результативность получения OPU/IVP-эмбрионов [10, с доп.].

Тип донора (n)	п _{OPU}	Гормональная стимуляция	Развитие Э., % (сутки)	Выход Э. / сеанс	Страна	Ссылка
Молочный крупный рогатый скот						
К / Т (n = 26)	134	ДА	33-62% (7)	2,9-7,3	USA	[11]
Телки (n = 16)	32	ДА	36-50% (7) ^c	н.д.	FR	[12]
Коровы (n = 35)	35	ДА	21-38% (7)	4,1-5,6	BR	[13]
Телки ^a (n = 64)	64	ДА	33-48% (7)	н.д.	BR	[14]
Телки (n = 41)	41	ДА	0-38% (7)	н.д.	IRN	[15]
Телки (n = 20)	110	ДА	36-65% (8) ^c	н.д.	UK	[16]
Коровы (n = 30)	60	ДА/Нет ^b	10-52% (7)	1,0-4,4	BR	[17]
Телки (n = 90)	н.д.	ДА/Нет ^b	25-30% (7)	2,4-4,7	BR	[18]
Телки (n = 9)	81	ДА/Нет ^b	46-71% (8) ^c	5,6 ^d	UK	[19]
Коровы (n = 32)	н.д.	Нет	8-14% (8)	н.д.	FR	[20]
К / Т (н.д.)	1285	Нет	23-34% (7)	1,06-1,73	NL	[21]
К / Т (н.д.)	2817	н.д.	17-19% (н.д.)	1,43-2,49	IT	[22]
Коровы (n = 15)	20	Нет	8-15% (7-8)	1,8-2,28	IR	[23]
К / Т (n = 59)	н.д.	Нет	19-20% (7)	1,2-3,0	BR	[24]
Телки (n = 9)	54	Нет	10-16% (7) ^c	н.д.	BR	[25]
Телки (n = 64)	202	Нет	17% (7)	1,1-1,4	DE	[26]
Коровы (n = 15)	240	Нет	26-42% (8)	н.д.	DE	[27]
Коровы (n = 6)	48	Нет	44,8%	н.д.	CH	[28]
Мясной крупный рогатый скот						
Телки (n = 34)	н.д.	Нет	27-33% (7)	2,2-7,0	BR	[24]
Beef-C (n = 6)	32	ДА	43-47% (7)	3,3-3,8	USA	[11]
Телки (n = 9)	54	Нет	28% (7)	н.д.	BR	[25]
Телки (n = 43)	н.д.	ДА/Нет ^b	51-62% (8)	н.д.	BR	[29]
Коровы (n = 19)	152	Нет	32-47% (7)	1,5-4,3	KOR	[30]
Коровы (n = 11)	55	Нет	2,7-50% (8)	0,4-6,4	JPN	[31]
Коровы (n = 66)	н.д.	Нет	13-41% (7)	0,6-18,4	BR	[32]
Коровы (n = 36)	432	Нет	33-34% (7)	5,4	BR	[33]
Коровы (n = 2)	16	ДА	22-39% (8)	н.д.	JPN	[34]
Коровы (n = 32)	224	Нет	28-49% (7)	1,7-10,3 ^d	BR	[35]
Коровы (n = 20)	31	Нет	7-33% (7) ^c	н.д.	USA	[36]
Коровы (n = 18)	32	Нет	12-14% (7) ^c	н.д.	USA	[37]
Коровы (n = 18)	180	Нет	18-29% (7)	н.д.	PAK	[38]
Коровы (n = 12)	104	Нет	12-16% (7) ^c	н.д.	PAK	[39]
Коровы (n = 6)	18	Нет	36-41% (7-8)	н.д.	JPN	[40]

Примечание: тип донора: К – корова, Т – половозрелая телка; п_{OPU} – число сеансов OPU; Гормональная стимуляция – стимуляция яичников гонадотропинами; Развитие Э., % доля эмбрионов, развившихся до стадии морулы / бластоцисты, по отношению к числу ооцитов, поставленных на культивирование (в скобках указаны сутки культивирования после оплодотворения, на которые проводилась оценка эмбрионов; Выход Э. / сеанс – среднее число эмбрионов, полученных за сеанс OPU; Страна: BR – Бразилия, CH – Швейцария, DE – Германия, FR – Франция, IR – Израиль, IRN – Иран, IT – Италия, JPN – Япония, KOR – Южная Корея, NL – Нидерланды, PAK – Пакистан, USA – США; н.д. – нет данных; Ссылка – ссылка на первоисточник; ^aиспользовались стельные телки; ^bиспользовались стимулированные и стимулированные доноры; ^cдля расчетов использовались оплодотворенные ооциты; ^dзначения, полученные в одном из экспериментов, на 6 донорах и 96 сеансах OPU.

Стадия полового цикла, на которой происходит извлечение яйцеклеток, может оказывать влияние на эффективность OPU. Это касается как количества, так и качества получаемых ооцитов. В связи с этим полагаем целесообразным провести краткий анализ

опубликованных данных о половом цикле самок крупного рогатого скота. Первая работа, описывающая половые циклы у животных, была опубликована в 1901 г. Вальтером Хипом [41]. Взяв за основу термин «эструс» (греч. οἰοχρῶς «мучительная страсть, бешенство, ярость»), он классифицировал четыре стадии полового цикла: проэструс, эструс, метэструс и диэструс. В середине прошлого века отечественным ученым Студенцовым А.П. было предложено рассматривать половой цикл сельскохозяйственных животных как сложный нейрогуморальный рефлекторный процесс, связанный с комплексными изменениями физиологических и морфологических характеристик половых органов и всего организма самки, происходящими в период от одной стадии возбуждения до другой [42, 43]. Студенцов А.П. выделял три стадии полового цикла: возбуждение (продолжительностью 3-5 дней), торможение (5-6 дней) и уравнивание (10-12 дней). Первые две стадии связаны с ростом и функционированием фолликулов, а также овуляцией, в то время как третья стадия сопряжена с наличием желтого тела. В зависимости от наличия / отсутствия на яичнике желтого тела, в половом цикле животных выделяют лютеальную и фолликулярную фазы. Основные стадии полового цикла и их соотношение представлено на рисунке 1. Схематичное представление учения А.П. Студенцова [42] о половых циклах животных приведено на рисунке 2. Грачев В.С. [44], проведя системный анализ более сотни литературных источников, касающихся физиологии воспроизводства животных, начиная с публикации В. Хипа [41] и до наших дней, разделил все работы на четыре группы. Две из них содержат идеи В. Хипа или А.П. Студенцова, изложенные либо напрямую, либо с незначительными изменениями. Около половины источников в третьей группе не имеют четко выраженных взглядов на проблему. Самая малочисленная четвертая группа включает оригинальные работы с уникальными подходами к физиологии воспроизводства. В их числе, например, исследование В.К. Милованова. Проанализировав материалы, Грачев В.С. [44] пришел к выводу об отсутствии в современной науке единого подхода к данной теме, при этом многие исследования ориентированы на учения В. Хипа и А.П. Студенцова.

ФАЗЫ	ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ		ЛЮТЕАЛЬНАЯ	
Стадии по В. Хипу [Неаре W., 1901]	ПРОЭСТРУС	ЭСТРУС	МЕТЭСТРУС	ДИЭСТРУС
Стадии по А.П. Студенцову [1953]	ВОЗБУЖДЕНИЕ		ТОРМОЖЕНИЕ	УРАВНОВЕШИВАНИЕ

Рисунок 1. Стадии полового цикла и их соотношение



Рисунок 2. Схематичное представление учения А.П. Студенцова о половых циклах животных

Коровы — это полициклические животные, у которых половая цикличность начинается в возрасте от 6 до 9 месяцев [45, 46]. Половой цикл у коров длится 18-24 дня [47]. В этот период в яичниках образуются примордиальные (не растущие) и растущие фолликулы. Растущие фолликулы делятся на первичные (преантральные), вторичные (антральные) и третичные (преовуляторные). Рост фолликулов проходит в несколько этапов: рекрутирование, отбор, доминирование и атрезия [48, 49]. Количество рекрутированных фолликулов варьируется у разных животных, но у одной особи остаётся стабильным [50, 51]. Примордиальные фолликулы начинают формироваться ещё у плода, достигая максимума в первом триместре беременности. С 90 по 140 день беременности, некоторые из них дифференцируются [52]. При рождении в яичниках коровы насчитывается около 130 тысяч фолликулов, однако их количество может сильно различаться между животными [53]. На это влияют эпигенетические факторы, такие как питание матери и её здоровье, а также породные особенности. Например, у зебувидного скота (*Bos Indicus*) фолликулов вдвое больше, чем у *Bos Taurus* [54].

При каждой фолликулярной волне выделяется доминантный фолликул, при этом его судьба зависит от стадии полового цикла: он либо подвергается атрезии, либо овулирует. Если фолликулярная волна происходит в лютеальной фазе, доминантный фолликул не развивается и регрессирует, образуя фолликулярную кисту. Это связано с тем, что жёлтое тело выделяет прогестерон, который подавляет выработку фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в передней доле гипофиза. Если же начало фолликулярной волны приходится на период, когда жёлтое тело регрессирует и уровень прогестерона снижается, доминантный фолликул продолжает расти, созревает и овулирует. В течение полового цикла у коров могут наблюдаться разное число фолликулярных волн. Чаще всего встречаются две или три волны роста фолликулов (табл. 2) [55].

Таблица 2. Распределение по числу овариальных фолликулярных волн у различных пород крупного рогатого скота [по 55, с доп.]

№ п/п	Порода [ссылка]	Группа	Распределение по числу волн, %			
			1 волна	2 волны	3 волны	4 волны
1	Черно-пестрая [56]	К	6,6	46,8	40,0	6,6
2	Голштинская [57]	К		17,6	82,3	
3	Джерсейская (кроссбредная) [58]	К	–	58,6	41,4	–
4	Кроссбредная [59]	К	–	66,6	33,3	–
5	Онголе [60]		–	66,0	34,0	–
6	Кенийская боран [61]	К	–	23,5	50,5	5,8
7	Тайская местная (<i>Bos indicus</i>) [62]	Т	–	70,0	30,0	–
9	Кроссбредный скот [63]	К	–	25,0	75,0	–
9	Тайская местная (<i>Bos indicus</i>) [64]	Т	–	38,1	47,6	–
		К	–	17,2	82,7	–
10	Rathi (<i>Bos indicus</i>) [65]	К	–	78,5	21,5	–
11	Гироландо [66]	К	–	62,5	37,5	–
12	<i>Bos indicus</i> [57]	К	–	16,0	68,0	16,0

При двухволновых половых циклах первая волна роста фолликулов происходит в период с 3-4-го по 10-12-й дни полового цикла [67]. У коров черно-пестрой породы начало 2-й волны роста фолликулов при двухволновом половом цикле происходило на $10,7 \pm 1,4$ день, при трехволновом половом цикле – на $7,0 \pm 1,0$ день; начало 3-й волны роста фолликулов – на $14,0 \pm 0,8$ день [56]. Было показано, что во время роста в ооцитах коров происходит накопление определенных мРНК и белков, необходимых для поддержания первых

нескольких клеточных циклов раннего эмбрионального развития [68, 69]. Следовательно, в развитии фолликулов может существовать идеальный период, когда извлечение ооцитов для получения IVP-эмбрионов наиболее оптимально [70].

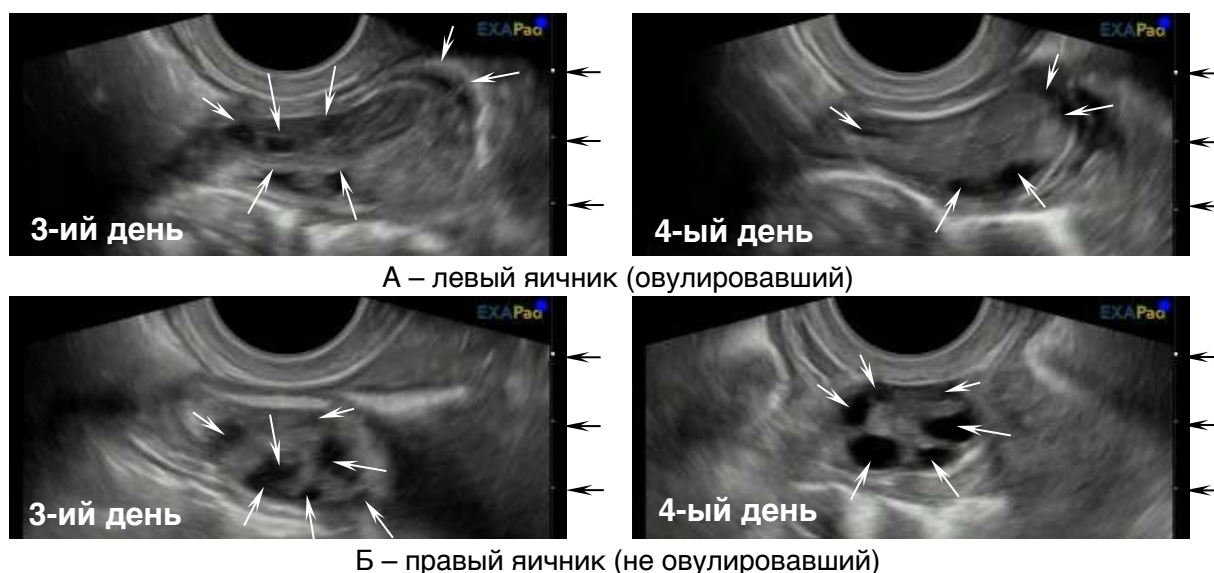
В регуляции фаз и стадий полового цикла коров принимают участие половые гормоны, основными из которых являются гонадотропин релизинг-гормоном (ГнРГ), гонадотропные фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, эстрадиол-17 β , прогестерон и простагландин F2 α (ПГФ2 α). Среди других менее изученных гормонов следует отметить ингибин, кисспептин, антимюллеров гормон (АМГ). Гормоны действуют через специфические рецепторы, поддерживая баланс на разных стадиях цикла [71, 72]. Фолликулярная фаза начинается с проэструса, когда снижается уровень прогестерона, увеличивается синтез ЛГ и эстрадиола-17 β , что приводит к завершению предсозревания ооцита. После выброса ЛГ ооциты переходят в стадию созревания MII, а гормональный профиль фолликула меняется на прогестероновый [73]. Исследования показали, что уровень половых гормонов в крови и фолликулярной жидкости коррелирует с количеством и качеством ооцитов, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительного инструмента для повышения эффективности технологии OPU/IVP.

Для повышения количества и качества ОКК находят применение различные подходы, которые могут быть подразделены на четыре группы: (1) оптимизация технических параметров проведения OPU; (2) проведение OPU на определенной стадии роста и развития фолликулов; (3) увеличение количества одновременно растущих и созревающих фолликулов посредством использования гонадотропинов; (4) применение биомаркеров для отбора коров-доноров. Аналитический обзор подходов, используемых для повышения результативности OPU, был дан в работе Р.Ю. Чинарова [74].

Технические параметры, влияющие на эффективность OPU, включают диаметр и угол среза аспирационной иглы, а также величину вакуума. Повышение уровня вакуума обычно приводит к увеличению степени извлечения ОКК, но одновременно отмечается ухудшение качества ОКК из-за негативного воздействия вакуума на жизнеспособность ооцитов. Анализ публикаций показывает, что значения технических параметров в исследованиях различных авторов варьируют [74]. Нами было выполнено сравнительное исследование результативности OPU при использовании игл различного диаметра, а также двух различных уровней вакуума [75]. Было установлено, что при использовании иглы большего диаметра (калибр 18G) была достигнута на 11,26% ($p=0,2239$) более высокая степень извлечения ОКК, в результате чего среднее число ОКК, полученных в среднем от одного донора за сессию, было на 0,60 ОКК выше по сравнению с использованием аспирационной иглы калибра 20G (2,40 против 1,80 ОКК). Мы не выявили различий в качестве извлекаемых ОКК: доля пригодных ОКК при использовании иглы большего диаметра составляла 83,3% против 88,9% – при использовании иглы меньшего диаметра. При повышении давления вакуума с 80 до 90 мм. рт. ст. наблюдалось достоверное увеличение на 12,33% ($p\leq 0,05$) степени извлечения ОКК [75], что согласуется с результатами исследований ряда авторов, показавших, что при увеличении давления вакуума происходит повышение степени извлечения ОКК [74]. Для повышения результативности OPU необходимо тестирование нескольких уровней вакуума и различных типов игл с целью выбора наиболее оптимальных параметров с учетом конкретного типа оборудования и особенной работы оператора.

Множество исследований было посвящено выявлению оптимальной стадии полового цикла для выполнения OPU и разработке методов синхронизации животных-доноров. Наилучшим периодом для проведения процедуры считается период после начала фолликулярной волны, до того, как происходит селекция доминантного фолликула [74]. Были проведены исследования для определения оптимальной стадии полового цикла для

проведения ОРУ у лактирующих коров тагильской породы [76]. Анализ видеоматериалов, полученных в ходе сонографических исследований, показал, что с первого по четвёртый-пятый дни индуцированной фолликулярной волны фолликулы росли, увеличиваясь в размере с 1-3 до 4-8 мм. Признаки явной селекции доминантного фолликула стали заметны на пятый-шестой дни полового цикла. Сравнительный анализ общего числа и размера визуализированных фолликулов выявил, что наиболее благоприятной стадией для ОРУ у лактирующих коров-доноров тагильской породы являются третий-четвёртый дни полового цикла (рис. 3). В эти дни отмечается наибольшее количество (от 10 до 12) УЗИ-видимых фолликулов диаметром 3 мм и более.



Примечание: шкала глубины сканирования показана стрелками справа от фотографии: глубина сканирования – 70 мм, деление шкалы – 10 мм; фолликулы показаны белыми стрелками.

Рисунок 3. Сонографическое изображение яичников первотелки № Т699 на 3-й и 4-й дни синхронизированного полового цикла

Учитывая, что на 4-ый день по сравнению с 3-им днем полового цикла отмечалось увеличение размера большинства фолликулов, наиболее оптимальным для проведения первой сессии ОРУ у лактирующих коров тагильской породы является 4-ый день полового цикла. Принимая во внимание, что явная селекция доминантного фолликула у опытных животных происходила на 5-6-й дни гормонально индуцированной фолликулярной волны, был рекомендован рекомендовали 3-4-дневный интервал в качестве наиболее оптимального для проведения сеансов ОРУ [76]. Среднее число пунктированных фолликулов было максимальным на 3-4 дни полового цикла по сравнению с 9-10 и 15-16 днями [1]. Ооциты, отобранные в фазу роста фолликулов (2-й и 10-й дни), имели более высокий выход бластоцист (44,7% и 36%) по сравнению с ооцитами на стадии доминирования (7-й и 15-й дни) – 31,2% и 25,1%, при этом в фолликулах на стадии доминирования по сравнению с фазой роста отмечалось увеличение процента апоптотических клеток [77]. Доля яйцеклеток с хорошим кумулюсом и доля бластоцист были выше на 5-й (соответственно 96 и 29%) и 2-й дни (85 и 27%) по сравнению с 8-м днем (68 и 15%) полового цикла [78]. В исследованиях, проведенных на коровах породы эфиопский боран, не было выявлено значимых различий в количестве фолликулов, ОКК, степени созревания и дробления при проведении ОРУ при первых признаках охоты до овуляции и через 7 дней после овуляции [79]. У коров породы Вагю ооциты, отобранные в начале первой фолликулярной волны, а также в начале и конце второй фолликулярной волны имели

лучшие компетенции к развитию до стадии бластоцисты по сравнению с ооцитами, отобранными в конце первой фолликулярной волны [80].

Поскольку размер фолликулов имеет прямую связь со стадией их роста и развития, этот параметр может быть использован в качестве критерия для определения оптимальной стадии проведения ОПУ [77, 81, 82]. Было показано, что ооциты из фолликулов диаметром 2-4 мм и 4-8 мм обладают сходной компетенцией к эмбриональному развитию, в то время как ооциты, извлеченные из фолликулов диаметром 1-2 мм, имеют значительно меньшую способность к созреванию и оплодотворению [81]. Из фолликулов диаметром >6 мм было получено больше ооцитов с шестью и более слоями кумулюса и наблюдался более высокий выход бластоцист [83]. Эмбрионы, для получения которых использовались ооциты из фолликулов <3 мм, редко достигали стадии более 16 клеток, в то время как из фолликулов 3-5 мм и >5 мм – 17 и 21% эмбрионов продолжали дальнейшее развитие [82]. Было показано, что компетенция ооцитов к развитию улучшается с увеличением размера фолликула [77]. С другой стороны, было отмечено, что качество ооцитов больше зависит от фолликулярной фазы донора, чем от размера фолликула [70].

Для приведения доноров в нужную стадию полового цикла находят применение следующие технологические приемы: проведение сеансов ОПУ с определёнными интервалами, удаление доминирующего фолликула для стимуляции новой фолликулярной волны, а также проведение гормональной синхронизации полового цикла [84].

При определении интервала между сеансами ОПУ учитывают, что аспирация фолликулов запускает новую фолликулярную волну. Проведение сеансов один раз в неделю (1/w) стимулирует развитие доминантного фолликула, а два раза в неделю (2/w) – напротив, препятствуют его формированию, увеличивая частоту инициации фолликулярных волн. Увеличение кратности сеансов ОПУ улучшает качество и количество ооцитов [85, 86]. Нами было изучено влияние кратности выполнения сеансов ОПУ на количество и качество ооцитов у телок симментальской породы [85]. Мы не наблюдали различий в степени извлечения и среднем числе извлеченных ОКК при использовании режимов 1/w и 2/w: соответственно $61,4 \pm 5,9$ против $62,1 \pm 6,3\%$ и 4,4 ОКК за сеанс. Доля ОКК хорошего качества с нормальной морфологией при выполнении процедуры в режиме 1/w составила $53,6 \pm 3,0\%$ от общего количества извлеченных, 2/w – $65,7 \pm 4,0\%$ ($p < 0,05$). Доли ооцитов, находившихся через 24 ч созревания на стадии МIII мейоза ($74,7 \pm 2,4\%$ и $73,3 \pm 5,6\%$ соответственно), и ооцитов с признаками апоптотических изменений ($9,8 \pm 3,3$ и $8,0 \pm 3,1\%$ соответственно) по группам достоверно не различались. Кратность ОПУ-сессий не влияла на степень дробления эмбрионов (в среднем $63,5\%$) и их развитие до стадии бластоцисты (в среднем $16,7\%$). Таким образом, выполнение процедуры ОПУ дважды в неделю позволило получить от телок симментальской породы посредством технологии *in vitro* в 2,46 раза больше эмбрионов в стадии бластоцисты, чем при ее однократном выполнении [85].

При использовании режима 2/w наблюдались более высокие значения числа аспирированных фолликулов, ооцитов и бластоцист, а сокращение интервала до двух дней снижало количество фолликулов и извлеченных ооцитов [87-89]. Нами были проведены исследования на телках симментальской породы, на которых был выполнен 91 сеанс с интервалом между сессиями 3, 4, 7 и 8 дней [90]. Наибольшая результативность в отношении числа визуализированных фолликулов наблюдалась при проведении аспирации фолликулов с интервалом 3 дня. В среднем за один сеанс было аспирировано 15,9 фолликулов, что, соответственно, на 5,4 ($p \leq 0,001$) и на 5,1 ($p \leq 0,001$) фолликулов превышало значения данного показателя при проведении пункций с интервалом 4 и 7 дней. Мы не наблюдали достоверного влияния различной интенсивности сессий на степень извлечения ооцитов: значения данного показателя варьировали от 41,0 до 46,1%. При проведении ОПУ с интервалом 3 дня в среднем за один сеанс было получено 7,3 ОКК, что на 2,9 ($p \leq 0,001$), 2,4

($p \leq 0,001$) и 2,2 ОКК ($p \leq 0,01$) превышало значения показателя, достигнутые в группах телок-доноров, подвергавшихся пункции фолликулов с интервалом 4, 7 и 8 дней. Учитывая, что доля пригодных ОКК при проведении сеансов OPU с интервалом 3–7 дней существенно не различалась, повышение интенсивности сеансов OPU (один раз в три дня) позволяет получать больше ооцит-кумулясных комплексов хорошего качества за определенный период времени по сравнению с проведением сеансов с большим интервалом 4-8 дней [90]. У породы Сахивал при использовании режима 2/w отмечалось увеличение числа фолликулов среднего размера и улучшение развития эмбрионов *in vitro* [38].

Использование режима 2/w, как правило, предусматривает проведение сеансов OPU с попеременным интервалом – 3 и 4 дня. С целью выявления возможного влияния интервала между сеансами на результативность OPU, нами были проведены исследования на холмогорской ($n=7$), истобенской ($n=7$) и тагильской ($n=4$) породах крупного рогатого скота [91]. На каждом из доноров было выполнено по 4 сеанса OPU с двумя различными интервалами: 4 и 3 суток. Наибольшее число фолликулов было выявлено у телок холмогорской породы ($13,23 \pm 0,51$ фолликулов против соответственно $9,09 \pm 0,44$ и $9,38 \pm 0,61$ фолликулов у телок истобенской и первотелок тагильской пород), при этом интервал между сеансами не оказывал достоверного влияния на данный показатель. У первотелок тагильской породы при использовании интервала между сеансами 3 сут. по сравнению с 4 сут. отмечалось получение большего числа ОКК: $5,69 \pm 0,64$ против $4,06 \pm 0,59$ ОКК ($p < 0,05$). У доноров холмогорской и истобенской пород достоверных различий выявлено не было: соответственно $8,32 \pm 0,75$ против $7,82 \pm 0,59$ ОКК и $3,82 \pm 0,40$ против $3,52 \pm 0,57$ ОКК. Интервал между сеансами не оказывал заметного влияния на качество полученных ОКК. Принимая во внимание отсутствие достоверного влияния различного интервала между сеансами OPU на число полученных ОКК, пригодных для получения эмбрионов *in vitro* различий у всех трех исследованных пород ($5,75 \pm 0,54$ vs $6,43 \pm 0,66$, $2,55 \pm 0,45$ vs $2,79 \pm 0,48$ и $2,88 \pm 0,53$ vs $4,00 \pm 0,50$) у доноров холмогорской, истобенской и тагильской пород, соответственно), проведение OPU с попеременным интервалом 4 и 3 сут. может быть рекомендовано при интенсивном использовании доноров крупного рогатого скота вышеназванных пород для получения ооцитов [91].

Принимая во внимание, что доминантный фолликул снижает способность к развитию ооцитов из субординатных фолликулов на относительно поздней стадии доминирования, эффективным приемом менеджмента программ OPU у коров может стать удаление доминантного фолликула (DFR). Так, не было выявлено различий в результативности OPU при использовании для синхронизации фолликулярной волны приема DFR по сравнению с гормональной обработкой эстадиолом бензоатом и прогестероном P4 [92]. Было показано, что удаление доминантного фолликула (DFR) у коров улучшает качество ооцитов, получаемых при OPU, особенно при нерегулярном отборе яйцеклеток [78]. Использование приема DFR повышало долю ооцитов хорошего качества, не оказывая влияния на общее количество ооцитов и показатели дробления [93].

Еще одним технологическим приемом приведения коров-доноров в нужную стадию полового цикла для проведения OPU является проведение гормональной синхронизации полового цикла [92, 94, 95]. Подробный анализ результатов исследований по данной теме приведен в работе Р.Ю. Чинарова [74], поэтому в настоящем обзоре мы приведем лишь краткое описание основных направлений исследований. Индукция новой фолликулярной волны может быть достигнута комбинированным применением прогестерона (ПГ) и эстрадиола бензоата (ЭБ), что вызывает супрессию ФСГ, атрезию фолликулов и, как следствие, начало новой фолликулярной волны через 4 дня после введения [96]. Введение ЭБ с имплантатом прогестерона подавляло доминантный фолликул и инициировало новую волну через 4,3 дня, независимо от стадии развития доминантного фолликула [97]. Пункция фолликулов через 6-7 дней после инъекции ЭБ+ПГ позволяла получить фолликулы диаметром 4-7 мм, оптимальные для извлечения ОКК [70]. Было показано, что гормональная

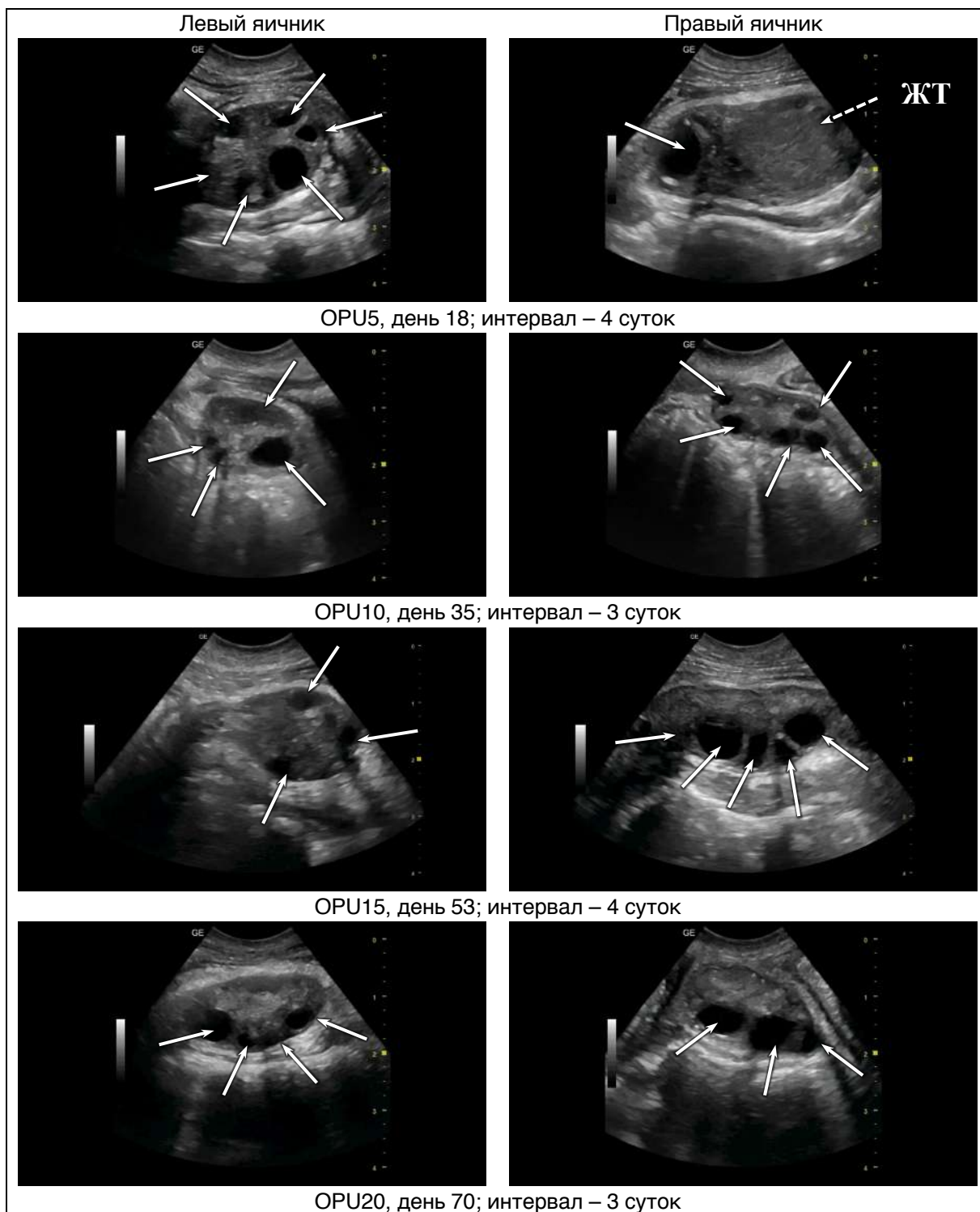
синхронизация фолликулярной волны увеличивает число и качество ОКК, а также процент бластоцист для трансплантации [92, 98]. Масштабный мета-анализ данных 61 отобранного первоисточника показал, что применение эстрогенов значительно увеличивает шансы на стельность у крупного рогатого скота в программах искусственного осеменения и трансплантации эмбрионов [99]. В качестве приема, направленного на повышение результативности OPU, находит также применение индукция лютеолиза с использованием ПГФ2α за 3-4 дня до проведения OPU с целью удаления или уменьшения диаметра желтого тела [92, 100].

Увеличение числа одновременно созревающих фолликулов, доступных для аспирации в процессе одной процедуры OPU, может быть достигнуто посредством использования гонадотропных гормонов. Для гормональной стимуляции находят применение препараты на основе ФСГ и плацентарного (хорионического) гонадотропина (ХГ) [74]. Наиболее часто применяют препараты на основе ФСГ свиней и хорионического гонадотропина лошадей (лХГ), который ранее называли гонадотропином сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК). Сравнительные исследования не позволили определить явные преимущества одного препарата над другим в контексте суперовуляторного ответа [74]. Вместе с тем препараты на основе лХГ имеют ограниченное применение вследствие пролонгированной стимуляции яичников даже после одной единственной инъекции препарата, что обусловлено относительно длительным периодом полураспада лХГ [101]. Еще одним недостатком препаратов на основе лХГ является активность ЛГ, что снижает суперовуляторный ответ у коров [102]. Кроме того, высокие уровни ЛГ в процессе стимуляции могут приводить к преждевременной активации ооцитов [103].

Традиционные протоколы включают проведение нескольких последовательных инъекций препаратов ФСГ с интервалом 12 или 24 ч. с последующим периодом голодания с целью оптимизации компетенций ооцитов к развитию. Сократить количество инъекций ФСГ до одной – двух позволяет использование пролонгаторов [74]. Таким образом, проведение суперстимуляции с использованием экзогенных гонадотропинов в большинстве случаев является эффективным приемом увеличения количества и качества ОКК, получаемых посредством OPU. Однако многообразие используемых протоколов гормональной обработки, различия в ответе на суперстимуляцию в зависимости от индивидуальных особенностей доноров требует оптимизации используемых протоколов с учетом породы, возраста и физиологического состояния животных.

Среди других технологических параметров, способных оказывать влияние на результативность OPU, выделяют продолжительность серии (число сеансов OPU в серии) [104, 105] и период отдыха между сериями OPU [106]. В исследованиях, проведенных на телках ярославской породы, было показано, что с увеличением продолжительности интенсивного использования доноров происходит поступательное снижение компетенции получаемых ооцитов к экстракорпоральному развитию, что выражается в уменьшении доли ооцитов, развившихся до стадии бластоцисты после созревания и оплодотворения *in vitro* [104]. Нами была изучена результативность OPU в двух периодах серии OPU при проведении процедур в режиме 2/w у пяти телок-доноров голштинской породы [105]. Запланированная серия включала 20 последовательных сеансов (OPU1 – OPU20) и была разделена на два периода: 1-ый период – сеансы OPU1 – OPU10, 2-ой период – сеансы OPU11 – OPU20. Сонографические картирование яичников, проведенное в день выполнения первого сеанса OPU (4-ые сут. гормонально синхронизированного полового цикла), показало наличие желтого тела у всех опытных животных, при этом у части животных визуализировалась лагуна желтого тела, что свидетельствует о нахождении животных в ранней лютеальной фазе. Наличие фолликулов хотя бы на одном из яичников отмечали при проведении всех сеансов OPU, при этом в 7 из 98 сеансов (7,1%) фолликулы были визуализированы только на одном из яичников. Паттерн развития фолликулов в

различные сеансы OPU (OPU5, OPU10, OPU15 и OPU20) на примере телки № 2379 проиллюстрирован на рисунке 4.



Примечание: сонографическое изображение яичников при проведении OPU5, OPU10, OPU15 и OPU20 соответственно на 18-, 35-, 53- и 70-ые сутки гормонально синхронизированного полового цикла непосредственно перед проведением сеансов OPU; фолликулы показаны непрерывными стрелками; желтое тело (ЖТ) – пунктирной стрелкой.

Рисунок 4. Паттерн развития фолликулов при проведении сеансов OPU у телок голштинской породы (на примере телки № 2379)

Желтое тело наблюдалось у трех из пяти исследуемых животных с 1-го по 5-ый сеансы ОРУ, у двух оставшихся – с 1-го по 6-ой сеансы ОРУ. Фолликулы имели размеры от 2 до 9 мм, но доминантный фолликул не развивался, что указывает на парафизиологическое состояние животных, при котором фолликулярные волны не зависят от стадии полового цикла. Было выявлено снижение среднего числа УЗИ-видимых фолликулов во втором периоде эксперимента по сравнению с первым с $8,6 \pm 0,4$ до $7,1 \pm 0,3$ фолликулов ($p < 0,01$). Это снижение было связано с уменьшением размера когорты фолликулов, вступающих в рост, на овуляторном яичнике с $5,1 \pm 0,3$ до $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Во втором периоде эксперимента среднее количество полученных ооцитов за сеанс уменьшилось с $5,5 \pm 0,5$ до $3,6 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). Это было обусловлено как снижением числа аспирированных фолликулов, так и уменьшением степени извлечения ооцитов с 64,1% до 51,1%. При этом доля пригодных ооцитов между периодами эксперимента достоверно не изменилась: $72,4 \pm 2,5\%$ в первом периоде и $79,3 \pm 2,7\%$ во втором. Однако снижение числа аспирированных фолликулов привело к уменьшению количества пригодных для культивирования ооцитов с $4,0 \pm 0,4$ до $3,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение продолжительности серий ОРУ снижает эффективность процедуры как в отношении общего количества, так и числа пригодных ооцитов, получаемых за один сеанс. Учитывая положительную корреляцию между числом аспирированных фолликулов и числом извлеченных и пригодных ооцитов ($r = 0,76$, $p < 0,01$ и $r = 0,56$, $p < 0,01$ соответственно), для долгосрочного использования телок голштинской породы в программе ОРУ рекомендуется отбирать доноров с большим размером когорты фолликулов, вступающих в стадию роста. [105].

Перспективным подходом повышения результативности ОРУ является использование биомаркеров [107]. Среди потенциальных биомаркеров результативности ОРУ и получения IVP-эмбрионов рассматриваются содержание в крови коров-доноров различных метаболитов азотистого, углеводно-липидного, минерального обмена, гормонов, специфических белков [108], а также клинические показатели крови [109].

Известно, что метаболический статус самок оказывает влияние на микроокружение, в котором развиваются ооциты. Было показано, что изменение концентрации в крови различных метаболитов может обуславливать соответствующие изменения в фолликулярной жидкости [110, 111]. Это дает основание полагать, что нарушение метаболического статуса, обусловленное нарушением обмена веществ, потенциально могут создавать неоптимальную среду для ооцитов, оказывая тем самым негативное влияние на качество ооцитов и успех программ экстракорпорального оплодотворения. Было показано влияние уровня сывороточного альбумина на развитие ооцитов у коров. У коров с нормальным уровнем альбумина (>36 г/л) выход бластоцист был на 46% выше, чем у коров с низким уровнем ($<35,9$ г/л). Добавление фетальной сыворотки снижало выход бластоцист у коров с нормальным альбумином, но не влияло на коров с низким уровнем [111]. Уровень общего белка, АЛТ и АСТ был выше у коров с повышенной энергетической питательностью рационов, что коррелировало с лучшей эмбриопродуктивностью [112]. Азот мочевины также влиял на фертильность: низкий уровень улучшал дробление и развитие эмбрионов, тогда как высокий уровень, напротив, снижал значения данных показателей [113, 114]. Метаболиты липидного обмена также важны для созревания яйцеклеток [115]. Высокий уровень холестерина и триглицеридов, а также низкий уровень не этерифицированных жирных кислот (НЭЖК) улучшали эмбриопродуктивность. Напротив, высокие концентрации НЭЖК снижали жизнеспособность и качество эмбрионов [112, 116, 117].

Нами были изучены ассоциации уровня метаболитов и ферментов крови с фолликулярным паттерном яичников и результативностью ОРУ/IVP у телок-доноров истобенской породы с гормонально синхронизированным половым циклом, на которых была

проведена серия из девяти последовательных сеансов ОПУ в режиме дважды в неделю [108]. Для анализа азотистого обмена исследовали уровень общего белка, альбуминов и глобулинов в сыворотке крови, а также содержание мочевины, креатинина и активность ферментов АЛТ и АСТ. Углеводно-липидный обмен оценивали по концентрации глюкозы, триглицеридов, фосфолипидов, общего билирубина и холестерина в крови. Состояние минерального обмена анализировали через определение уровня кальция, фосфора, магния и железа, а также хлоридов и активности щелочной фосфатазы. Отсутствие «выбросов» значений показателей, характеризующих обменные процессы, и умеренные коэффициенты вариации исключили влияние внешних факторов на здоровье животных. Двухфакторная модель, учитывающая индивидуальные особенности животных и сеансы ОПУ, объяснила от 84,2% до 94,6% вариаций в содержании метаболитов азотистого обмена, 86,9% — уровня глюкозы, от 51,0% до 94,5% — липидных метаболитов, от 42,4% до 69,2% — показателей минерального обмена и 99,9% — активности щелочной фосфатазы. Корреляционный анализ выявил связь между общим числом фолликулов и содержанием некоторых метаболитов в крови: альбумина ($r=-0,57$, $p<0,01$), глобулина ($r=+0,36$, $p<0,01$), креатинина ($r=-0,31$, $p<0,05$), холестерина ($r=-0,48$, $p<0,05$), кальция ($r=-0,38$, $p<0,01$) и хлоридов ($r=-0,30$, $p<0,05$). Аналогичные ассоциации наблюдались между числом полученных ооцитов и концентрацией альбумина ($r=-0,50$, $p<0,01$), глобулина ($r=+0,42$, $p<0,01$), креатинина ($r=-0,31$, $p<0,05$), холестерина ($r=-0,34$, $p<0,05$), кальция ($r=-0,39$, $p<0,01$) и хлоридов ($r=-0,30$, $p<0,05$). Уровень креатинина оказался связан с выходом бластоцист ($r=-0,31$, $p<0,05$). Значимой связи между исследуемыми показателями крови и компетентностью ооцитов к развитию *in vitro* не обнаружено, хотя наблюдалась тенденция к обратной зависимости концентрации креатинина от доли ооцитов, достигших стадии бластоцисты ($r=-0,24$, $p<0,10$). Обнаруженные связи между метаболическими показателями крови, фолликулярным паттерном и эффективностью ОПУ у телок истобенской породы при сбалансированном питании и отсутствии негативного влияния внешних факторов на здоровье животных свидетельствуют о целесообразности проведения биохимических исследований крови перед отбором доноров для программ ОПУ/IVP. Дальнейшие исследования на разных породах скота и с учетом различных технологических параметров ОПУ помогут определить требования к метаболическому статусу доноров для их эффективного использования в программах получения эмбрионов *in vitro* из ооцитов, полученных методом ОПУ [108].

Показана связь клинических показателей крови с результативностью технологии ОПУ/IVP у коров, в частности, с выходом IVP-эмбрионов, в связи с чем эти показатели были рекомендованы к использованию при отборе телок-доноров с более высоким потенциалом формирования бластоцист [109].

В качестве биомаркеров результативности вспомогательных репродуктивных технологий, включая ОПУ/IVP, рассматривается содержание в крови половых гормонов [118]. Проводятся исследования влияния прогестерона на фолликулярную динамику и качество ооцитов. Было изучено влияние прогестерона на ОПУ у зебувидного скота породы Сахивал. В опытной группе (2,31 нг/мл) было больше фолликулов и ооцитов, чем в контрольной (0,32 нг/мл; $p<0,05$). Прогестерон повышал степень извлечения ооцитов (54,23% против 42,53%, $p<0,05$) и их качество, но не влиял на развитие *in vitro* [119]. У поместных коров, высокий уровень прогестерона (3,6 нг/мл) снижал уровень ЛГ, средний (1,6 нг/мл), напротив, повышал его. Средний уровень прогестерона улучшал качество и развитие бластоцист (28,2%) по сравнению с высоким (16,0%) и низким (15,0%) уровнями [120]. У нестельных голштинских коров с меньшим числом антральных фолликулов (13,6) наблюдались более высокие концентрация ФСГ [121].

Доминирующей формой эстрогена в яичниках коров является эстрадиол 17- β (эстрадиол). У яловых коров в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов концентрация эстрадиола были выше, чем у коров с нормальной репродуктивной функцией, что может влиять на качество яйцеклеток и их способность к развитию до стадии бластоцисты [122]. Исследования на крупном рогатом скоте показали, что высокая концентрация эстрадиола в фолликулах улучшает развитие ооцитов *in vitro*, а низкий уровень эстрадиола связан с ухудшением этих показателей [123]. Содержание эстрадиола в крови является важным биомаркером эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у человека. Было показано, что высокие уровни эстрадиола связаны с большим числом ооцитов и эмбрионов хорошего качества, но могут снижать выход бластоцист [124-126]. Часто используемым предиктором успешности вспомогательных репродуктивных технологий является соотношение концентрации эстрадиола в крови в день введения хорионического гонадотропина (ХГ) к числу полученных ооцитов (ЭД/ОКК) [127], а также аналогичные показатели, такие как ЭД/фолликул [128] или ЭД/ооцит [124]. Низкие значения ЭД/ОКК или ЭД/ооцит связаны с получением большего числа эмбрионов высокого качества [124, 129]. Установлена отрицательная связь ЭД/ооцит с числом ооцитов, их созреванием и качеством бластоцист [125, 130]. Значения ЭД/ооцит $>0,204$ пг/мл были связаны с высокими концентрациями эстрадиола и меньшим числом созревших ооцитов, тогда как значения $<0,204$ пг/мл ассоциированы с лучшим оплодотворением, числом эмбрионов и процентом беременности [130]. Высокие значения ЭД/ооцит (более 400 пг/мл) связаны с меньшим числом извлеченных ооцитов (в среднем 5,9 за сеанс) и более низкими показателями созревания и качества бластоцист. Они также коррелируют с нулевыми сеансами (без ооцитов и эмбрионов) [130]. Однако в одном исследовании связи ЭД/ОКК с результативностью не выявлено [131].

У сельскохозяйственных животных исследования эстрадиола как предиктора результативности технологии ОПУ/ИВП ограничены. У молочных коров на 3-м месяце лактации обнаружена связь между концентрацией эстрадиола и числом яйцеклеток, в то время как на поздней стадии лактации такой связи нет [132]. У помесных мясных телок концентрация эстрадиола в фолликулярной жидкости была ниже у животных с меньшим числом антральных фолликулов (435 против 588 нг/мл, $p<0,01$) [50]. Концентрация эстрадиола и соотношение эстрадиол/прогестерон (ЭД/ПГ) было выше в фолликулярной жидкости, из которой развились бластоцисты [133]. Концентрация эстрадиола в плазме была выше у коров с большим числом антральных фолликулов (59,2 против 13,6 нг/мл, $p<0,05$) [121]. Нами были выполнены исследования ассоциаций отношения концентрации эстрадиола-17 β (ЭД) в сыворотке крови к числу извлеченных ооцитов (ЭД/ОКК), с показателями результативности аспирации фолликулов (ОПУ) и получения эмбрионов *in vitro* (ИВП) у телок-доноров истобенской породы [133]. Была обнаружена обратная корреляция между показателем ЭД/ОКК и степенью развития бластоцист ($r=-0,36$, $p<0,01$). При проведении ОПУ с минимальными значениями ЭД/ОКК ($0,027\pm 0,03$) зафиксировано достоверно большее количество фолликулов ($14,75\pm 0,75$), извлеченных ооцитов ($9,75\pm 1,49$) и жизнеспособных ооцитов ($7,00\pm 1,22$), а также более высокая частота развития бластоцист ($39,3\pm 9,2\%$). В результате, в среднем за один сеанс ОПУ получали $2,75\pm 1,03$ бластоцисты. В группе с высокими значениями ЭД/ОКК ($0,258\pm 0,013$) ни один ооцит не достиг стадии бластоцисты. Следовательно, при выборе телок-доноров истобенской породы для ОПУ/ИВП целесообразно отслеживать динамику развития овариальных фолликулов и уровень ЭД в сыворотке крови [133].

Определение концентрации ФСГ в сыворотке крови рассматривается как потенциальный биомаркер для прогнозирования размера популяции фолликулов. Уровень ФСГ отрицательно коррелирует с числом антральных фолликулов у телок молочного [134] и

мясного [135] крупного рогатого скота, а также у нелактующих молочных [50, 121] и лактирующих мясных [136] коров. У голштинских телок с меньшим числом фолликулов (5,7) отмечены более высокие пиковые концентрации ФСГ (0,41 нг/мл) по сравнению с коровами с большим числом фолликулов (11,0; 0,29 нг/мл, $p < 0,05$) [134].

Антимюллеров гормон (АМГ) является важным биомаркером овариального резерва, оцениваемого по числу антральных фолликулов. Он положительно коррелирует с количеством извлекаемых ооцитов и эмбрионов [32, 33]. АМГ принадлежит к семейству TGF- β и секретируется гранулезными клетками яичников [137]. Его основные функции включают ингибирование примордиального роста фолликулов и снижение чувствительности к ФСГ преантральных и малых антральных фолликулов [137, 138]. Концентрация АМГ, максимальная в примордиальных и первичных фолликулах, снижается после селекции доминантного фолликула [137]. Исследования на мышах показали, что отсутствие АМГ ускоряет рекрутирование фолликулов, но приводит к их истощению в молодом возрасте [139]. АМГ ингибирует суперстимуляцию ФСГ роста фолликулов [140], а его экспрессия снижается в крупных фолликулах [141]. У зебувидного скота Нелоре средние концентрации АМГ были выше, чем у голштинского скота (0,7 против 0,3 нг/мл) [24]. У голштинского скота уровни АМГ варьируются в зависимости от физиологического состояния [24]. У зебувидного скота концентрация АМГ увеличивается с возрастом с 0,7 нг/мл у препубертальных телок 10-11 месяцев до 1,4 нг/мл у 21-23 месячных телок [24]. Уровень АМГ у крупного рогатого скота остается стабильным в течение полового цикла [142-144].

Исследования показали, что уровень АМГ у крупного рогатого скота тесно связан с числом фолликулов в яичниках. Высокий уровень АМГ коррелирует с большим количеством морфологически полноценных фолликулов (примордиальных, транзиторных, первичных, вторичных и антральных) [145]. Достоверная положительная связь между АМГ и числом фолликулов наблюдалась у скота европейского [121, 146] и зебувидного [146-148] типов. Например, у голштинских телочек с высоким числом антральных фолликулов уровень АМГ был значительно выше, чем у тех, у кого фолликулов было меньше [146]. Аналогичные результаты получены для зебувидного скота породы Нелоре [146]. Уровень АМГ у телок породы Бадфорд остается стабильным между периодами после отъема и до начала репродуктивного использования, что позволяет использовать этот показатель для отбора телок с более ранним половым созреванием [149]. У герефордских телок корреляция между уровнем АМГ в разные периоды была слабой [149].

АМГ является перспективным биомаркером для репродукции крупного рогатого скота благодаря высокой наследуемости ($h^2=0,43$ при расчете по родословной и $h^2=0,36$ при расчете с использованием SNP) [150]. Относительно стабильные концентрации АМГ в течение полового цикла, позволяющие проводить забор крови для исследований без учета дня полового цикла, высокая повторяемость между циклами, умеренный уровень наследуемости данного показателя и его связь с числом антральных фолликулов у ряда пород крупного рогатого скота обуславливают актуальность проведения исследований по оценке уровня АМГ в качестве потенциального предиктора результативности вспомогательных репродуктивных технологий, включая число эмбрионов, полученных *in vivo* после полиовуляции, число ОКК, извлеченных посредством OPU, и число эмбрионов, полученных *in vitro*.

Положительная связь между уровнем АМГ и числом IVP-эмбрионов обнаружена у голштинского ($r=0,36$, $p < 0,001$) и зебувидного скота Нелоре ($r=0,50$, $p < 0,003$) [24]. Guerreiro В.М. и соавт. [24] разделили доноров на группы с высоким и низким уровнем АМГ и выявили, что у самок с высоким уровнем АМГ больше УЗИ-видимых фолликулов и извлеченных ОКК. Несмотря на отсутствие различий в доле бластоцист, в группах с высоким АМГ было

получено больше эмбрионов за сеанс OPU. Vernunft A. и соавт. [26] также подтвердили положительную корреляцию уровня АМГ с числом фолликулов, ОКК и IVP-эмбрионов. У корейского скота Ханву высокие концентрации АМГ ассоциировались с большим числом аспирированных фолликулов и эмбрионов [30]. В наших исследованиях, проведенных на лактирующих коровах-донорах тагильской породы, была установлена тенденция повышения числа УЗИ-видимых фолликулов с увеличением концентрации АМГ в сыворотке крови коров-доноров с $9,20 \pm 1,39$ фолликулов в категории с низким уровнем АМГ ($0,562 \pm 0,011$ нг/мл) до $11,67 \pm 1,49$ фолликулов – в категории с высоким уровнем АМГ ($1,509 \pm 0,033$ нг/мл), при этом данная тенденция наблюдалась как на не овуляторном, так и на овуляторном яичниках. На уровне тенденции установлено большее число пригодных ОКК и полученных бластоцист в категориях с более высокими концентрациями АМГ по сравнению с категориями с более низкими концентрациями АМГ [151]. Приведенные данные подтверждают перспективы использования АМГ как биомаркера для прогнозирования результативности технологии OPU/IVP у крупного рогатого скота [137]. Среди других потенциальных биомаркеров прогнозирования результативности вспомогательных репродуктивных технологий можно отметить кистепептин и ингибин [118]. Таким образом, наличие ряда ассоциаций между содержанием половых гормонов и эффективностью вспомогательных репродуктивных технологий, включая технологию OPU/IVP, у разных пород европейского (*Bos taurus*) и зебувидного (*Bos indicus*) крупного рогатого скота делает актуальным дальнейшее проведение исследований на различных породах крупного рогатого скота с учетом возраста и физиологического состояния доноров, а также технологических режимов их использования.

Приведенные в настоящем обзоре данные показывают, что на результативность технологии OPU/IVP оказывает влияние целый ряд факторов, что обуславливает существенные различия в количестве получаемых OPU-ооцитов и их компетенции к эмбриональному развитию, как между отдельными донорами, так и между различными экспериментами. Для повышения эффективности технологии OPU/IVP необходима разработка стандартных операционных процедур, охватывающих все этапы технологической цепочки и учитывающих весь спектр описанных биологических и технологических факторов. Вместе с тем, практически не исследованными в контексте результативности OPU/IVP остаются генетические особенности доноров, а также факторы эпигенетической природы, включая оценку модулирующего действия кишечной микробиоты. Все это делает актуальным проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Исследования выполнены в рамках реализации программы развития Национального центра генетических ресурсов сельскохозяйственных животных по соглашению с Минобрнауки России от 1 апреля 2026 г. № 075-02-2026-1501.

Литература.

1. Pieterse M.C. et al. Transvaginal ultrasound guided follicular aspiration of bovine oocytes // *Theriogenology*. 1991. Vol. 35. P. 19–24.
2. Boni R. Ovum pick-up in cattle: A 25 years retrospective analysis // *Anim. Reproduction*. 2012. Vol. 9 (3). P. 362–369.
3. Smith C. Applications of embryo transfer in animal breeding // *Theriogenology*. 1988. Vol. 29. P. 203–212.
4. Ferré L. et al. Recent advances in bovine in vitro embryo production: Reproductive biotechnology history and methods // *Animal*. 2019. 1 – 14. doi: 10.1017/S1751731119002775.
5. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А. Производство эмбрионов крупного рогатого скота с использованием прижизненно получаемых ооцитов: мировые тренды и перспективы (обзор) // *Достижения науки и техники АПК*. 2023. Т. 37. № 9. С. 31 – 38. doi: 10.53859/02352451_2023_37_9_31.
6. Viana J.H.M. A new milestone has been reached: transfers of IVP embryos were over one million worldwide // *Embryo Technology Newsletter*. 2022. Vol. 40 (4). P. 22–40.
7. Столповский Ю.А., Захаров-Гезехус И.А. Проблема сохранения генофондов domesticированных животных // *Вавиловский журн. генетики и селекции*. 2017. Т. 21. № 4. С. 477 – 486. Doi: 10.18699/VJ17.266.

8. Станишевская О.И., Черепанов С.В., Силукова Ю.Л. Организационные аспекты сохранения генетических ресурсов сельскохозяйственных животных: мировой опыт // Генетика и разведение животных. 2017. № 3. С. 3 – 11.
9. Sirard M.-A. et al. Contribution of the oocyte to embryo quality // *Theriogenology*. 2006. Vol. 65. P. 126 – 136.
10. Velazquez M.A. Nutritional Strategies to Promote Bovine Oocyte Quality for In Vitro Embryo Production: Do They Really Work? // *Vet. Sci.* 2023. Oct. 4. Vol. 10 (10). P. 604. doi: 10.3390/vetsci10100604.
11. Barceló-Fimbres M. et al. Improving in vitro maturation and pregnancy outcome in cattle using a novel oocyte shipping and maturation system not requiring a CO₂ gas phase // *Theriogenology*. 2015. Vol. 84. P. 109 – 117. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.02.020.
12. Gamarra G. et al. Dietary propylene glycol and in vitro embryo production after ovum pick-up in heifers with different anti-Müllerian hormone profiles // *Reprod. Fertil. Dev.* 2015. Vol. 27. P. 1249 – 1261. doi: 10.1071/RD14091.
13. Soares A.C.S. et al. Synchronization of germinal vesicle maturity improves efficacy of in vitro embryo production in Holstein cows // *Theriogenology*. 2020. Vol. 154. P. 53 – 58. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.05.030.
14. Hayden C.B. et al. Synchronization of follicle wave emergence before ovarian superstimulation with FSH and ovum pick-up improves in vitro embryo production in pregnant heifers // *Theriogenology*. 2022. Vol. 188. P. 71 – 78. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.05.017.
15. Sanei M. et al. The relationship between bovine blastocyst formation in vitro and follicular fluid amino acids // *Theriogenology*. 2023. Vol. 206. P. 197 – 204. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.05.016.
16. Simmons R. et al. Enhanced progesterone support during stimulated cycles of transvaginal follicular aspiration improves bovine in vitro embryo production // *Theriogenology*. 2023. Vol. 199. P. 77 – 85. doi: 10.1016/j.theriogenology.2023.01.003.
17. Vieira L.M. et al. Superstimulation prior to the ovum pick-up to improve in vitro embryo production in lactating and non-lactating Holstein cows // *Theriogenology*. 2014. Vol. 82 (2). P. 318 – 324. (doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.04.013).
18. Vieira L.M. et al. Efficacy of a single intramuscular injection of porcine FSH in hyaluronan prior to ovum pick-up in Holstein cattle // *Theriogenology*. 2016. Vol. 85. P. 877 – 886. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.10.036.
19. Tutt D.A.R. et al. Analysis of bovine blastocysts indicates ovarian stimulation does not induce chromosome errors, nor discordance between inner-cell mass and trophectoderm lineages // *Theriogenology*. 2021. Vol. 161. P. 108 – 119. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.11.021.
20. Grimard B. et al. Postpartum variations of plasma IGF and IGFBPs, oocyte production and quality in dairy cows: Relationships with parity and subsequent fertility // *Reprod. Domest. Anim.* 2013. Vol. 48. P. 183 – 194. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02127.x.
21. Merton J.S. et al. Cysteamine supplementation during in vitro maturation of slaughterhouse- and opu-derived bovine oocytes improves embryonic development without affecting cryotolerance, pregnancy rate, and calf characteristics // *Theriogenology*. 2013. Vol. 80. P. 365 – 371. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.04.025.
22. Galli C. et al. Ovum pick up, intracytoplasmic sperm injection and somatic cell nuclear transfer in cattle, buffalo and horses: From the research laboratory to clinical practice // *Theriogenology*. 2014. Vol. 81. P. 138 – 151. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.09.008.
23. Moallem U. et al. Dietary α -linolenic acid from flaxseed oil improved folliculogenesis and IVF performance in dairy cows, similar to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids from fish oil // *Reproduction*. 2013. Vol. 146. P. 603 – 614. doi: 10.1530/REP-13-0244.
24. Guerreiro B.M. et al. Plasma anti-müllerian hormone: An endocrine marker for in vitro embryo production from *Bos taurus* and *Bos indicus* donors // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2014. Vol. 49. P. 96 – 104. doi: 10.1016/j.domaniend.2014.07.002.
25. Gimenes L.U. et al. The interval between the emergence of pharmacologically synchronized ovarian follicular waves and ovum pickup does not significantly affect in vitro embryo production in *Bos indicus*, *Bos taurus*, and *Bubalus bubalis* // *Theriogenology*. 2015. Vol. 83. P. 385 – 393. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.09.030.
26. Vernunft A. et al. Anti-Muellerian hormone levels in plasma of Holstein-Friesian heifers as a predictive parameter for ovum pick-up and embryo production outcomes // *J. Reprod. Dev.* 2015. Vol. 61. P. 74 – 79. doi: 10.1262/jrd.2014-091.
27. Gutiérrez-Añez J.C. et al. Melatonin enhances in vitro developmental competence of cumulus-oocyte complexes collected by ovum pick-up in prepubertal and adult dairy cattle // *Theriogenology*. 2021. Vol. 161. P. 285 – 293. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.12.011.
28. Serbetci I. et al. Impact of negative energy balance and postpartum diseases during the transition period on oocyte quality and embryonic development in dairy cows // *Front. Vet. Sci.* 2024. Jan. 5. Vol. 10. P. 1328700. doi: 10.3389/fvets.2023.1328700.
29. Sprícigo J.F.W. et al. Effects of Different Maturation Systems on Bovine Oocyte Quality, Plasma Membrane Phospholipid Composition and Resistance to Vitrification and Warming // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10: e0130164. doi: 10.1371/journal.pone.0130164.

30. Ghanem N. et al. The anti-Müllerian hormone profile is linked with the in vitro embryo production capacity and embryo viability after transfer but cannot predict pregnancy outcome // *Reprod. Domest. Anim.* 2016. Vol. 51. P. 301 – 310.
31. Oikawa T., Itahashi T., Numabe T. Improved embryo development in Japanese black cattle by in vitro fertilization using ovum pick-up plus intracytoplasmic sperm injection with dithiothreitol // *J. Reprod. Dev.* 2016. Vol. 62. P. 11 – 16. doi: 10.1262/jrd.2015-067.
32. dos Santos G.M.G. et al. High numbers of antral follicles are positively associated with in vitro embryo production but not the conception rate for FTAI in Nelore cattle // *Anim. Reprod. Sci.* 2016. Vol. 165. P. 17 – 21. doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.11.024.
33. Monteiro F.M. et al. Beef donor cows with high number of retrieved COC produce more in vitro embryos compared with cows with low number of COC after repeated ovum pick-up sessions // *Theriogenology.* 2017. Vol. 90. P. 54 – 58. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.11.002.
34. Sakagami N. et al. Production of Japanese Black calves by the transfer of embryos developed from in vitro-fertilized oocytes derived by ovum pick up and matured in culture with the mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor U0126 // *J. Vet. Med. Sci.* 2019. Vol. 81. P. 379 – 382. doi: 10.1292/jvms.18-0460.
35. Garcia S.M. et al. Synchronization of stage of follicle development before OPU improves embryo production in cows with large antral follicle counts // *Anim. Reprod. Sci.* 2020. Vol. 221. P. 106601. doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106601.
36. Estrada-Cortés E. et al. Programming of postnatal phenotype caused by exposure of cultured embryos from Brahman cattle to colony-stimulating factor 2 and serum // *J. Anim. Sci.* 2021a. Vol. 99: skab180. doi: 10.1093/jas/skab180.
37. Estrada-Cortés E. et al. Choline acts during preimplantation development of the bovine embryo to program postnatal growth and alter muscle DNA methylation // *FASEB J.* 2021b. Vol. 35: e21926. doi: 10.1096/fj.202100991R.
38. Saleem M. et al. Effect of three schemes of ovum pick-up on the follicular dynamics, gene expression, and in-vitro developmental competence of oocytes in Sahiwal cattle // *Reprod. Domest. Anim.* 2022. Oct. Vol. 57 (10). P. 1230 – 1243. doi: 10.1111/rda.14198.
39. Saleem M. et al. Influence of endometritis on the follicular dynamics, recovery, quality, gene expression, nuclear maturation and in-vitro developmental competence of oocytes in Sahiwal cattle // *Reprod. Domest. Anim.* 2023. Vol. 58. P. 207 – 218. doi: 10.1111/rda.14138.
40. Tomita K. et al. Effects of short-term dietary supplementation on the number of ovarian follicles, quantity and quality of oocytes, and in vitro embryo production in Japanese Black cows // *J. Reprod. Dev.* 2023. Vol. 69. P. 65 – 71. doi: 10.1262/jrd.2022-103.
41. Heape W. The sexual season on mammals and the relation of the proestrus to menstruation // *Quarterly journal of microscopical science.* 1901. Vol. 44. P.1 – 70.
42. Студенцов А.П. Ветеринарное акушерство и гинекология. М.: Сельхозгиз, 1953. 502 с.
43. Студенцов А.П. К учению о половом цикле у сельскохозяйственных животных // *Сов. зоотехния.* 1953. № 4. С. 69 – 78.
44. Грачев В.С. О некоторых теоретических вопросах в области воспроизводства сельскохозяйственных животных // *Сборник науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф. «Научное обеспечение развития АПК в условиях импортозамещения».* СПб.: СПбГАУ, 2020. Т. 1. С. 172 – 176.
45. Студенцов А.П. и др. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных. М.: Колосс, 2005. 512 с.
46. Нежданов А.Г. и др. Изменение пероксидного и эндокринного статуса телок в процессе становления половой и физиологической зрелости // *Вестн. Рос. акад. с.-х. наук.* 2012. № 3. С. 69 – 70.
47. Сарсадских А.А., Абрамов С.В. Регуляция воспроизводства крупного рогатого скота с помощью гормональных препаратов на основе бусерелина и D-клопростенола // *Молоч. и мясн. скотоводство.* 2015. № 3. С. 29 – 32.
48. Kanitz W. et al. Comparative aspects of follicular development, follicular and oocyte maturation and ovulation in cattle and pigs // *Achieves of Animal Breeding, Dummerstorf.* 2001. Vol. 44 (special issue). P. 9 – 23.
49. Wilhelm K. Follicular dynamic and ovulation in cattle: A review // *Archive Tierzucht, Dummerstorf.* 2003. Vol. 46 (2). P. 187 – 198.
50. Mossa F. et al. Inherent capacity of the pituitary gland to produce gonadotropins is not influenced by the number of ovarian follicles \geq 3 mm in diameter in cattle // *Reprod. Fert. Dev.* 2010. Vol. 22. P. 550 – 557.
51. Mossa F. et al. Low numbers of ovarian follicles \geq 3 mm in diameter are associated with low fertility in dairy cows // *J. Dairy Sci.* 2012. Vol. 95. P. 2355 – 2361.
52. Russe I. Oogenesis in cattle and sheep // *Bibl. Anat.* 1983. Vol. 24. P. 77 – 92.
53. Erickson B.H. Development and senescence of the postnatal bovine ovary // *J. Anim. Sci.* 1966. Vol. 25. P. 800 – 805.
54. Evans A.C. et al. Effects of maternal environment during gestation on ovarian folliculogenesis and consequences for fertility in bovine offspring // *Reprod. Domest. Anim.* 2012. Vol. 47 (Suppl 4). P. 31 – 37.

55. Sharma P. et al. Ovarian follicular dynamics in cattle: a comprehensive review // *Clinical Theriogenology*. 2026. 18. <https://doi.org/10.58292/CT.v18.12843>.
56. Гавриченко Н.И., Турчанова Л.Н. Особенности течения фолликулогенеза в период полового цикла в яичниках коров с различным уровнем плодовитости // *Актуальные пробл. интенсив. развития животноводства*. 2014. № 17 (2). С. 193 – 198.
57. Bó G.A., Baruselli P.S., Martínez M.F. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle // *Anim. Reprod. Sci.* 2003. Oct. 15. Vol. 78 (3-4). P. 307 – 26. doi: 10.1016/s0378-4320(03)00097-6.
58. Sood P. et al. Effect of ovarian follicular wave pattern and endocrine characteristics on pregnancy outcome in cows // *Reprod. Domest. Anim.* 2022. Vol. 57 (3). P. 321 – 332. doi: 10.1111/rda.14064.
59. Hadiya K.K. et al. Follicular dynamics during oestrous cycle in post pubertal and postpartum Gir cattle // *Indian J. Anim. Reprod.* 2016. Vol. 37 (1). P. 1 – 4.
60. Imron M. et al. Follicular dynamics and repeatability of follicular wave development in Peranakan Ongole cattle // *J. Ilmu Ternak dan Veteriner*. 2016. Vol. 21. P. 26 – 33. doi: [10.14334/jitv.v21i1.1349](https://doi.org/10.14334/jitv.v21i1.1349).
61. Muraya J. et al. Characterization of follicular dynamics in the Kenyan Boran cow // *Int J. Vet. Sci.* 2015. Vol. 4. P. 206 – 210.
62. Noseir W.M. Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Jun. 21. Vol. 1. P. 50. doi: 10.1186/1477-7827-1-50.
63. Satheskumar S. et al. Comparative analysis of follicular and luteal dynamics in oestrous cycles of buffaloes and crossbred cattle // *Buf Bull.* 2012. Vol. 30. P. 148 – 156. DOI: doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72064-1.
64. Sakhong D. et al. Ovarian follicular patterns and hormonal profile in Thai native cattle (*Bos indicus*) // *Thai J. Vet Med.* 2011. Vol. 41. P. 439 – 447. DOI: 10.56808/2985-1130.2335.
65. Gaur M., Purohit G.N. Follicular dynamics in Rathi (*Bos indicus*) cattle // *Vet. Arhiv.* 2007. Vol. 77. P. 177 – 186.
66. Santos Filho A. et al. Ovarian follicular dynamics of five-eighths Girolando cows // *Reprod. Domest. Anim.* 2001. Vol. 36 (3-4). P. 207 – 10. doi: 10.1046/j.1439-0531.2001.00300.x.
67. Кузьмич П.Г. и др. Особенности функциональных нарушений яичников у молочных коров после родов и эффективность использования простагландиновой программы для индукции половой охоты // *Ученые записки УО ВГАВМ*. 2022. Т. 58 (2). С. 17 – 23. doi: 10.52368/2078-0109-58-2-23-26.
68. Brevini-Gandolfi T.A., Gandolfi F. The maternal legacy to the embryo: cytoplasmic components and their effects on early development // *Theriogenology*. 2001. Vol. 55. P. 1255 – 1276.
69. Dieleman S.J. et al. Effects of in vivo prematuration and in vivo final maturation on developmental capacity and quality of pre-implantation embryos // *Theriogenology*. 2002. Vol. 57. P. 5 – 20.
70. Seneda M.M. et al. Relationship between follicle size and ultrasound-guided transvaginal oocyte recovery // *Anim. Reprod. Sci.* 2001. Vol. 67. P. 37 – 43.
71. Senger P.L. Female Cow Hormones: Description and Function // In: *Pathways to pregnancy and parturition*. 2005.
72. Lamb G.C. et al. Reproductive endocrinology and hormonal control of the estrous cycle // *The Bovine Practitioner*. 2010, Vol. 44. № 1. P. 18 – 26. doi: 10.21423/bovine-vol44no1p18-26.
73. Moorey S.E., Hessock E.A, Edwards J.L. Preovulatory follicle contributions to oocyte competence in cattle: importance of the ever-evolving intrafollicular environment leading up to the luteinizing hormone surge // *J. Anim. Sci.* 2022. Jul. 1. Vol. 100 (7): skac153. doi: 10.1093/jas/skac153.
74. Чинаров Р.Ю. Развитие технологии прижизненного получения ооцитов у коров: современное состояние и направления исследований: (обзор) // *С.-х. биология*. 2024. Т. 59. № 2. С. 194 – 220. doi: 10.15389/agrobiology.2024.2.194rus.
75. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А. Влияние технических параметров на результативность прижизненного получения ооцитов у телок симментальской породы // *Достижения науки и техники АПК*. 2022. Т. 36. № 1. С. 46 – 50. doi: 10.53859/0235-2451_2022_36_1_46.
76. Чинаров Р.Ю. и др. Определение оптимальной стадии полового цикла для проведения трансвагинальной УЗИ-ассистированной пункции фолликулов у лактирующих коров генофондной тагильской породы // *Молоч. и мясн. скотоводство*. 2023. № 5. С. 24 – 27. doi: 10.33943/MMS.2023.50.14.004.
77. Hagemann L.J. et al. Development during single IVP of bovine oocytes from dissected follicles: interactive effects of estrous cycle stage, follicle size and atresia // *Mol. Reprod. Dev.* 1999. Vol. 53. P. 451 – 458.
78. Hendriksen P.J. et al. Effect of different stages of the follicular wave on in vitro developmental competence of bovine oocytes // *Theriogenology*. 2004. Vol. 61. P. 909 – 920.
79. Demissie T. et al. Effect of follicular ablation and gonadotropin priming on the recovery and quality of oocytes in Boran cows // *Int J. Vet. Sci. Res.* 2021. Vol. 7 (2). P. 138 – 143. doi: 10.17352/ijvsr.000093.
80. Gonçalves G.D. et al. Relationship between the time of OPU and in vitro embryo production // *Anim. Reprod.* 2022. Vol. 19 (2 spe): e22077.
81. Pavlok A., Lucas-Hahn A., Niemann H. Fertilization and developmental competence of bovine oocytes derived from different categories of antral follicles // *Mol. Reprod. Dev.* 1992. Vol. 31. P. 63 – 67.

82. Blondin P., Sirard M.A. Oocyte and follicular morphology as determining characteristics for developmental competence in bovine oocytes // *Mol. Reprod. Dev.* 1995. Vol. 41. P. 54 – 62.
83. Lonergan P. et al. Effect of follicle size on bovine oocyte quality and developmental competence following maturation, fertilization, and culture in vitro // *Mol. Reprod. Dev.* 1994. Vol. 37. P. 48 – 53.
84. Qi M. et al. Transvaginal ultrasound guided Ovum Pick-up (OPU) in cattle // *J. Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering.* 2013. Vol. 18. P. 118.
85. Чинаров Р.Ю. и др. Результативность получения ооцитов коров при использовании различных временных режимов трансвагинальной пункции фолликулов // *Достижения науки и техники АПК.* 2020. Т. 34. № 2. С. 57 – 60. doi: 10.24411/0235-2451-2020-10212.
86. Голубец Л.В. Эффективность различных режимов использования доноров при получении эмбрионов крупного рогатого скота in vitro в системе трансвагинальной аспирации ооцитов (ТАО) // *Ученые записки УО ВГАВМ.* 2021. Т. 57. Вып. 2. С. 87 – 91. doi: 10.52368/2078-0109-2021-57-2-87-91.
87. Chaubal S.A. et al. Comparison of different transvaginal ovum pick-up protocols to optimise oocyte retrieval and embryo production over a 10-week period // *Theriogenology.* 2006. Vol. 65. P. 1631 – 1648.
88. Lopes A.S. et al. Effect of days post-partum, breed and ovum pick-up scheme on bovine oocyte recovery and embryo development // *Reproduction of Domestic Animals.* 2006. Vol. 41. P. 196 – 203.
89. Li F. et al. Collection of oocytes through transvaginal ovum pick-up for in vitro embryo production in Nanyang Yellow cattle // *Reproduction of Domestic Animals.* 2007. Vol. 42. P. 666 – 670.
90. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А., Сингина Г.Н. Влияние различной интенсивности сессий трансвагинальной пункции фолликулов яичников на прижизненное получение ооцитов у коров // *Молоч. и мясн. скотоводство,* 2023. № 3. С. 33 – 37. doi: 10.33943/MMS.2023.15.29.006.
91. Чинаров Р.Ю. и др. Влияние интервала между сеансами OPU на результативность получения ооцитов при интенсивном использовании доноров у крупного рогатого скота различных пород // *Аграр. наука.* 2025. № 4. С. 95 – 100. doi: 10.32634/0869-8155-2025-393-04-95-100.
92. Ongaratto F.L. et al. Effect of follicle wave synchronization and gonadotropin treatments on the number and quality of cumulus-oocyte complex obtained by ultrasound-guided ovum pick-up in beef cattle // *Anim. Reprod.* 2015. Vol. 12 (4). P. 876 – 883.
93. Imai K. et al. Follicular growth, subsequent Ovum Pick-Up, and dominant follicle removal in cows // *Reproduction, Fertility and Development.* 2006. Vol. 18. P. 246 – 246. doi: 10.1071/RDv18n2Ab277.
94. Fernandes C.A.D.C. et al. Hormonal protocols for in vitro production of Zebu and taurine embryos // *Pesq. Agropec. Bras.* 2014. Vol. 49. P. 813 – 817.
95. Cavalieri F.L.B. et al. Improvement of bovine in vitro embryo production by ovarian follicular wave synchronization prior to ovum pick-up // *Theriogenology.* 2018. Vol. 117. P. 57 – 60. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.11.026.
96. Caccia M., Bo G.A. Follicle wave emergence following treatment of CIDR-B implanted beef heifers with estradiol benzoate and progesterone // *Theriogenology.* 1998. Vol. 49. P. 34. (abstract).
97. Araujo R.R. et al. Role of follicular estradiol-17beta in timing of luteolysis in heifers // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 81. P. 426 – 437.
98. Hidaka T. et al. Estradiol benzoate treatment before ovum pick-up increases the number of good quality oocytes retrieved and improves the production of transferable embryos in Japanese Black cattle // *Veterinary and Animal Science.* 2018. Vol. 5. P. 1 – 6. DOI: 10.1016/j.vas.2018.02.001.
99. Taghizadeh E. et al. Estrogens improve the pregnancy rate in cattle: A review and meta-analysis // *Theriogenology.* 2024. May. Vol. 220. P. 35 – 42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2024.03.005.
100. Bihon A., Assefa A., González-Redondo P. Prostaglandin based estrus synchronization in cattle: A review // *Cogent Food & Agriculture.* 2021. Vol. 7 (1). <https://doi.org/10.1080/23311932.2021.1932051>.
101. Bó G.A., Mapletoft R.J. Historical perspectives and recent research on superovulation in cattle // *Theriogenology.* 2014. Vol. 81. P. 38 – 48.
102. Murphy B.D., Martinuk S.D. Equine chorionic gonadotropin // *Endocr. Rev.* 1991. Vol. 12. P. 27 – 44.
103. Moor R., Kruij T., Green D. Intraovarian control of folliculogenesis: limits to superovulation? // *Theriogenology.* 1984. Vol. 21. P. 103 – 116.
104. Сингина Г.Н., Чинаров Р.Ю., Шедова Е.Н. Влияние количества повторяющихся процедур OPU на эффективность получения in vitro эмбрионов у ярославской породы крупного рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК.* 2023. № 11 (37). С. 59 – 64. doi: 10.53859/02352451_2023_37_11_59.
105. Чинаров Р.Ю., Луканина В.А., Сингина Г.Н. Влияние периода серии OPU на паттерн развития овариальных фолликулов и извлечение ооцитов у телок-доноров голштинской породы // *Достижения науки и техники АПК,* 2025. Т. 39. № 2. С. 63 – 68. doi: 10.53859/02352451_2025_39_2_63.
106. Kang S.-S. et al. Recovery Efficiency of Cumulus Oocyte Complexes (COCs) according to Collection Frequency for Ovum Pick-up (OPU) Method in Hanwoo Cow // *J. of Animal Reproduction and Biotechnology.* 2019. Vol. 34 (4). P. 300 – 304. DOI: 10.12750/JARB.34.4.300.

107. Mazzoni G. et al. Identification of potential biomarkers in donor cows for in vitro embryo production by granulosa cell transcriptomics // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (4): e0175464. doi: 10.1371/journal.pone.0175464.
108. Чинаров Р.Ю. и др. Связь биохимических показателей сыворотки крови с фолликулярным паттерном яичников и результативностью ОПУ у телок-доноров (*Bos Taurus L.*) истобенской породы // *С.-х. биология*. 2024. Т. 59. № 4. С. 704 – 720. doi: 10.15389/agrobiology.2024.4.704rus.
109. Kowsar R. et al. Multistep analysis reveals the relationship between blood indices at the time of ovum pick-up and in vitro embryo production in heifers // *Theriogenology*. 2021. Vol. 159. P. 153 – 164. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.10.026.
110. Leroy J.L.M.R. et al. Nutrition and maternal metabolic health in relation to oocyte and embryo quality: critical views on what we learned from the dairy cow model // *Reprod. Fertil. Dev.* 2015. Vol. 27 (4). P. 693 – 703. (doi: 10.1071/RD14363).
111. Smuts M.P. et al. Serum albumin concentration of donor cows as an indicator of developmental competence of oocytes // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 184 – 92. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.09.002.
112. Kang S.S. et al. Nutrient requirements in Hanwoo cows with artificial insemination: effects on blood metabolites and embryo recovery rate // *J. Anim. Sci. Technol.* 2020. Jul. Vol. 62 (4). P. 449 – 459. doi: 10.5187/jast.2020.62.4.449.
113. Rhoads M.L. et al. Detrimental effects of high plasma urea nitrogen levels on viability of embryos from lactating dairy cows // *Anim. Reprod. Sci.* 2006. Vol. 91. P. 1 – 10. doi: 10.1016/j.anireprosci.2005.02.009.
114. Santos P. et al. Effects of plasma urea nitrogen levels on the bovine oocyte ability to develop after in vitro fertilization // *Reprod. Domest. Anim.* 2009. Vol. 44. P. 783 – 787. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01075.x.
115. Liu H. et al. Fibronectin protected bovine preantral follicles from the deleterious effects of Kisspeptin // *Theriogenology*. 2020. Vol. 161. P. 301 – 312. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.12.017.
116. Pradhan R. et al. Effect of total cholesterol, glucose and blood urea nitrogen on embryo quality in post-partum superovulated suckling Japanese Black cattle // *Reprod. Med. Biol.* 2008. Vol. 7. P. 55 – 62. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2008.00201.x>.
117. Wathes D.C. et al. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow // *Theriogenology*. 2007. Vol. 68. P. S232 – 41. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.006.
118. Чинаров Р.Ю. Репродуктивные биомаркеры коров – современное состояние исследований и перспективы // *С.-х. биология*. 2025. Т. 60. № 4. С. 581 – 603. doi: 10.15389/agrobiology.2025.4.581rus.
119. Nawaz M. et al. Exogenous progesterone-dependent modulation in the follicular dynamics of *Bos indicus* cattle undergoing repeated ovum pick-up sessions // *Reprod in Domestic Animals*. 2022. Vol. 57 (1). P. 55 – 63. doi: 10.1111/rda.14028.
120. Pfeifer L.F.M. et al. Effect of circulating progesterone on in vitro developmental competence of bovine oocytes // *Anim. Reprod.* 2009. Vol. 6. № 3. P. 473 – 480.
121. Sakaguchi K. et al. Relationships between the antral follicle count, steroidogenesis, and secretion of follicle-stimulating hormone and anti-Müllerian hormone during follicular growth in cattle // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. Vol. 17. № 1. P. 88. doi: 10.1186/s12958-019-0534-3.
122. Sood P. et al. Preovulatory follicle characteristics and oocyte competence in repeat breeder dairy cows // *J. Dairy Sci.* 2017. Vol. 100. № 11. P. 9372 – 9381. doi: 10.3168/jds.2017-12973.
123. Araki N. et al. Relationships among follicular fluid Estradiol-17 β concentration, morphology of cumulus-oocyte complex and developmental capacity of individually matured, fertilized and cultured bovine oocytes in vitro // *J. of Reproduction and Development*. 1998. Vol. 44. № 4. P. 359 – 365.
124. Taheri F. et al. The determination of estradiol to cumulus oocyte complex (COC) number ratio: does it predict the outcomes of ART cycles? // *J. Reprod. Infertil.* 2020. Vol. 21. № 1. P. 11 – 16.
125. Malathi A., Balakrishnan S., Lanshmi B.S. Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M2) after oocyte aspiration in ICSI cycles // *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021. Vol. 26. P. 34. doi: 10.1186/s43043-021-00080-5.
126. Berger M. et al. Estradiol to progesterone ratio is not a predictor of oocyte maturity at time of ovulation trigger // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022. Vol. 39. P. 1667 – 1672. doi: 10.1007/s10815-022-02491-3.
127. Loumaye E. et al. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome // *Fertil Steril.* 1997. Vol. 67. № 5. P. 889 – 899.
128. Orvieto R. et al. The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Gynecological Endocrinology*. 2007. Vol. 23. № 2. P. 72 – 75. doi: 10.1080/09513590601137137.
129. Aslih N. et al. More is not always better-lower estradiol to mature oocyte ratio improved IVF outcomes // *Endocr. Connect.* 2021. Vol. 10. № 2. P. 146 – 153. doi: 10.1530/EC-20-0435.x.
130. Li S. et al. High estradiol per retrieved oocyte level predicts poor IVF outcome in patients with less than 15 oocytes // *Fertility and Sterility*. 2021. Vol. 166. № 3. E. 240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.646.

131. Vaughan D. et al. Serum estradiol : oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from >9000 IVF cycles in the Republic of Ireland // *J. of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. Vol. 33. № 4. P. 481 – 488. doi: 10.1007/s10815-016-0664-x.
132. Argov N., Arav A., Sklan D. Number of oocytes obtained from cows by OPU in early, but not late lactation increased with plasma insulin and estradiol concentrations and expression of mRNA of the FSH receptor in granulosa cells // *Theriogenology*. 2004. Vol. 61. № 5. P. 947 – 962. doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.07.014.
133. Чинаров Р.Ю. и др. Отношение концентрации экстрадиола-17 β в сыворотке крови к числу ооцитов как предиктор результативности OPU у телок-доноров истобенской породы // *Ветеринария и кормление*. 2025. № 1. С. 87 – 91. doi: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2025-1-18.
134. Haughian J.M. et al. Relationships between FSH patterns and follicular dynamics and the temporal associations among hormones in natural and GnRH-induced gonadotropin surges in heifers // *Reproduction*. 2004. Vol. 127. P. 23 – 33.
135. Ireland J.J. et al. Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. P. 1687 – 1695.
136. Singh J. et al. A simple ultrasound test to predict the superstimulatory response in cattle // *Theriogenology*. 2004. Vol. 62. P. 227 – 243.
137. Umer S. et al. Could It Be Used as A Biomarker for Fertility and Superovulation in Domestic Animals? // *Genes*. 2019. 10: 1009. doi: 10.3390/genes10121009.
138. Dewailly D. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. P. 370 – 385. doi: 10.1093/humupd/dmt062.
139. Durlinger A.L. et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary // *Endocrinology*. 1999. Vol. 140. P. 5789 – 5796.
140. Durlinger A.L.L. et al. Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary // *Endocrinology*. 2001. Vol. 142. P. 4891–4899.
141. Monniaux D. et al. Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals // *Reprod. Fertil. Dev*. 2012. Vol. 25. P. 1–16. doi: 10.1071/RD12270.
142. El-Sheikh Ali H. et al. Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: Comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations // *Theriogenology*. 2013. Vol. 80. P. 940–949. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.07.022.
143. Rico C. et al. Anti-Müllerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow // *Biol. Reprod*. 2009. Vol. 80. P. 50–59.
144. Pfeiffer K.E., Jury L.J., Larson J.E. Determination of anti-Müllerian hormone at estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle // *Domest. Anim. Endocrinol*. 2014. Vol. 46. P. 58–64. doi: 10.1016/j.domaniend.2013.05.004.
145. Ireland J.L.H. et al. Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle // *Biol. Reprod*. 2008. Vol. 79. P. 1219–1225. doi: 10.1095/biolreprod.108.071670.
146. Batista E.O. et al. Plasma antimullerian hormone as a predictor of ovarian antral follicular population in *Bos indicus* (Nelore) and *Bos taurus* (Holstein) heifers // *Reprod. Domest. Anim*. 2014. Vol. 49. № 3. P. 448–452. doi: 10.1111/rda.12304.
147. Baldrighi J.M. et al. Anti-Mullerian Hormone Concentration and Antral Ovarian Follicle Population in Murrah Heifers Compared to Holstein and Gyr Kept Under the Same Management // *Reprod. Domest. Anim*. 2014. Vol. 49. P. 1015–1020.
148. Stojisin-Carter A. et al. Systemic and local anti-Mullerian hormone reflects differences in the reproduction potential of Zebu and European type cattle // *Animal Reproduction Science*. 2016. Vol. 167. P. 51–58. doi: 10.1016/j.anireprosci.2016.02.003.
149. Santa Cruz R., Cushman R.A., Viñoles C. Antral follicular count is a tool that may allow the selection of more precocious Bradford heifers at weaning // *Theriogenology*. 2018. Vol. 119. P. 35 – 42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.010.
150. Nawaz M.Y. et al. Genomic heritability and genome-wide association analysis of anti-Müllerian hormone in Holstein dairy heifers // *J. Dairy Sci*. 2018. Vol. 101. P. 8063 – 8075. doi: 10.3168/jds.2018-14798.
151. Чинаров Р.Ю. и др. Связь уровня антимюллерова гормона в сыворотке крови с числом фолликулов и извлеченных ооцитов у лактирующих коров-доноров тагильской породы // *Достижения науки и техники АПК*. 2024. Т. 38. №. 4. С. 51–56. doi: 10.53859/02352451_2024_38_4_51.

УДК 577.216:637.12 [619:618.19-002+636.2.034]+636.2.082.12:577.21

МикроРНК экзосом молока как эпигенетический маркер метаболизма и мастита у коров

Баркова О.Ю.

ВНИИГРЖ — филиал ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,
Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Молоко как важнейший источник питания содержит широко известные белки, минералы, витамины и менее известные сигнальные молекулы в виде коротких некодирующих РНК как в свободном виде, так и содержащихся в экзосомах. Состав экзосомального груза динамичен и зависит от физиологического состояния организма, включая стадию лактации и здоровье молочной железы. Данный обзор посвящен теме таких ключевых эпигенетических компонентов, как микроРНК молока, заключенных в экзосомах. В обзоре рассмотрены представления о роли экзосомных микроРНК молока как генетического маркера продуктивности и здоровья молочного скота. Затронута тема формирования экзосом и механизм сортировки экзосомных грузов, большое внимание уделяется этапам биосинтеза микроРНК у млекопитающих и механизма воздействия на геном как главного эпигенетического посттранскрипционного фактора. Описаны работы по изучению профиля микроРНК молока в зависимости от стадии лактации и состояния здоровья молочной железы крупного рогатого скота. Представленные данные будут полезны для понимания организации, регуляции и эпигенетики микроРНК в молоке жвачных животных и открывают возможности для разработки новых диагностических и селекционных инструментов в животноводстве.

Ключевые слова: микроРНК, экзосомы, молоко, жвачные, мастит.

Для цитирования: Баркова О.Ю. МикроРНК экзосом молока как эпигенетический маркер метаболизма и мастита у коров // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 58—74. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.004

Milk exosomal microRNA as an epigenetic marker of metabolism and mastitis in cows

O.Yu. Barkova

All-Russian Research Institute of Genetics and Farm Animal Breeding,
Branch of L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry
Saint Petersburg, Russia

Abstract. Milk, a vital source of nutrition, contains well-known proteins, minerals, vitamins, and lesser-known signaling molecules in the form of short non-coding RNAs, both free and contained in exosomes. The composition of the exosomal load is dynamic and depends on the physiological state of the organism, including the stage of lactation and mammary gland health. This review focuses on key epigenetic components such as milk microRNAs contained in exosomes. This review examines the role of milk exosomal microRNAs as a genetic marker of productivity and health in dairy cattle. It addresses the formation of exosomes and the mechanism of exosomal cargo sorting, focusing on the stages of microRNA biosynthesis in mammals and the mechanism of their influence on the genome as the main epigenetic post-transcription factor. Studies on the profile of milk microRNAs depending on the stage of lactation and mammary gland health in cattle are described. The presented data will be useful for understanding the organization, regulation and epigenetics of microRNAs in ruminant milk and opens up opportunities for the development of new diagnostic and selection tools in animal husbandry.

Keywords: microRNA, exosomes, milk, ruminants, mastitis.

For citation: Barkova OYu. Milk exosomal microRNA as an epigenetic marker of metabolism and mastitis in cows. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 1: 58—74. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.004

Молоко и молочные продукты являются важными элементами здорового и сбалансированного питания человека. Помимо питательных и минеральных веществ (натрий, калий, кальций, железо, цинк, медь, магний и селен), витаминов (А, В, D, Е и К), молоко как секреторный продукт эпителиальных клеток молочных желез (МЭК) содержит большое количество биологических компонентов, включая гормоны, цитокины и хемокины, а также сигнальные молекулы в виде коротких некодирующих РНК у человека [1-3], крупного рогатого скота [4], коз и овец [5]. Молоко содержит самое большое количество внеклеточных микроРНК [1] в сравнении с другими жидкостями организма, где они представлены в различных формах: в свободном виде, в составе липопротеинов высокой плотности, в виде комплексов с РНК-связывающими белками, а также упакованные в биологически активные экзосомы, которые раскрывают свои функции в зависимости состава микроРНК [1,6]. Некоторые из этих исследований показали, что микроРНК также содержатся в сыворотке [4-5] и в коммерческих молочных продуктах, таких как сухие детские смеси, которые прошли строгие промышленные процессы [4, 5]. На количество, состав и концентрацию микроРНК экзосом, полученных из молока (EXO), влияет множество факторов таких как состояние здоровья молочной железы, питание и период лактации самки, а также условие обработки молока [7]. Стресс, иммунодепрессия и мастит вызывают дифференциальную экспрессию определенных микроРНК и модуляцию местного иммунного клеточного ответа [8]. Следовательно, изменения в экспрессии микроРНК в МЭК и молоке можно использовать в качестве маркера статуса здоровья животного, например, для выявления мастита и других патологических состояний. В последнее время подобная оценка образцов экзосомных микроРНК молока стала доступным высокоинформативным молекулярный подходом в диагностике, что может быть использовано для дальнейшей максимизации надоев и улучшения его качества.

Данный обзор посвящен экзосомным микроРНК как ключевым эпигенетическим компонентам молока жвачных. Подробно описано формирование экзосом и механизм сортировки грузов в экзосомах, большое внимание уделяется описанию состава микроРНК, этапам ее биосинтеза у млекопитающих и механизмам воздействия на геном как важного эпигенетического посттранскрипционного фактора. Описаны работы по изучению профиля микроРНК экзосом молока в зависимости от вида и состояния здоровья жвачных животных, охарактеризована роль некоторых микроРНК молока как генетических маркеров продуктивности молочного скота. Представленные данные будут полезны для понимания организации и эпигенетической регуляции микроРНК в молоке жвачных

Формирование экзосом и механизм сортировки грузов. Клетки прокариотов и эукариот вырабатывают внеклеточные везикулы (EV) как в результате своей нормальной физиологии, так и вследствие приобретенных патологий организма [9]. Внеклеточные везикулы были впервые обнаружены в плазме крови как частицы, полученные из тромбоцитов прокоагулянта в 1946 году [10], а в более поздние годы экзосомы стали называть «тромбоцитарной пылью» [11]. В 1983 году Пэнном и Джонстон сообщили, что высвобождение рецепторов трансферрина во внеклеточное пространство во время созревания ретикулоцитов овцы было связано с выявлением небольших пузырьков еще неизвестной до конца морфологии [12,13], а в 1989 г. Джонстон дал определение таким функциональным везикулам как экзосомы [14].

Экзосомы (EXO) представляют собой связанные с мембраной везикулы в диапазоне от 40 до 160 нм в диаметре (в среднем около 100 нм) [9] и присутствуют практически во всех биологических жидкостях, таких как кровь, плазма, слезы, сперма, слюна, моча, спинномозговая, эпидидимальная и амниотическая жидкости, а также в молоке [15,16]. Экзосомы отличаются от других везикулярных тел сферической формой, сравнительно меньшим размером и жестким билипидным слоем, называемый рафтом [17]. Экзосомы

очень устойчивы к разрушению и могут выдерживать суровые внешние условия, такие как низкий pH (1), температуры кипения и замерзания, резко кислые желудочно-кишечные условия. Вышеуказанное свойство экзосом может быть задействовано в качестве транспортного механизма для доставки их содержимого, включая микроРНК, по всему организму через кровеносную систему у млекопитающих [18]. Экзосомы как переносчики грузов играют важную роль во многих биологических процессах, таких как ангиогенез, коагуляция, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, а также выполняют ключевые регуляторные функции в иммунной системе, включая доставку антигена, подавление и активацию иммунитета [19]. Кроме того, грузы экзосом влияют на физиологические и патологические процессы при различных заболеваниях и позволяют обмениваться антигенами или пептидами главного комплекса гистосовместимости между антиген-несущими клетками и антиген-презентирующими клетками [20].

Процесс формирования экзосом можно разделить на четыре стадии: инициация, эндоцитоз, формирование мультивезикулярных телец и секреция. На первом этапе путем двойной инвагинации плазматической мембраны клетки формируются ранние эндосомы, которые называются мультивезикулярными тельцами (MVB). В процессе созревания мультивезикулярное тельце может либо разрушаться лизосомами, либо перерабатываться аппаратом Гольджи [21], либо секретироваться в виде экзосом во внеклеточное пространство. Формирование экзосом начинается с отрастания поздних эндосом внутри мембраны мультивезикулярных тел (MVB), где эндосомы формируются во внутрипросветную везикулу (ILV). Высвобождение ILV во внеклеточное пространство в виде зрелых экзосом происходит после слияния с плазматической мембраной. Важно, что включение экзосомального груза и цитозольных элементов в презексомные тела происходит во время образования ILVs внутри MVBs. В то время как некоторые ILV сливаются с плазматическими мембранами, чтобы альтернативно продуцировать экзосомы, остальные ILV проходят путь деградации внутри лизосом [22]. Существуют два предполагаемых механизма сортировки экзосомального груза внутри MVBs. Один из них – это комплекс эндосомной сортировки (ESCRT), необходимый для транспорта белкового аппарата и ремоделирования мембран, который включает четыре отдельных белка ESCRT (ESCRT-0 – ESCRT-3) [23]. Для образования ILV необходимы четыре комплекса, ESCRT-0, -I, -II и -III, при этом ESCRT-0, -I и -II предположительно участвуют в сортировке грузов, а ESCRT-III – в деформации и делении мембраны. Этот механизм участвует в формировании MVBs и экзосом, а также помогает совместно сортировать их груз [24]. Вторым механизмом сортировки содержимого экзосомальных грузов в молочной железе – керамидный – реализуется за счёт активности фермента nSMase2, который способствует образованию экзосом независимо от ESCRT. Процесс сортировки идет на микродоменах, расположенных на рафтах, которые разделяют груз латерально внутри эндосомальной мембраны [22]. Считается, что микродомены содержат в больших количествах сфингомиелиназы, которые продуцируют керамиды путем гидролитического удаления фосфохолиновой части из сфингомиелина. Повсеместная специализированная мембранная платформа, известная как микродомен, обогащенный тетраспанином (TEM), включает сортировку рецепторов и сигнальных белков по компартментам в плазматической мембране [24], и наряду с TEM тетраспанин CD81 участвует в транспорте рецепторов-мишеней в направлении экзосом [25]. Конечный груз экзосом создается последующими взаимодействиями с другими внутриклеточными везикулами и органеллами, что способствует их разнообразию. Обычно в качестве клеточных коммуникаторов для целевой передачи сигнала используются щелевые соединения, взаимодействия белок / белок на поверхности клетки, растворимые секреторируемые факторы, такие как гормоны или цитокины. Кроме того, нуклеотиды, липиды или короткие белки участвуют в качестве электрических и химических средств

распространения сигналов от клетки к клетке. В зависимости от клеточного происхождения экзосомы могут содержать множество компонентов клетки, включая нуклеиновые кислоты, такие как матричная РНК (мРНК), микроРНК (микроРНК), рибосомная РНК (рРНК), длинная некодирующая РНК (lncRNA), транспортная РНК (tRNA), а также, в различной степени ДНК, липиды, метаболиты и белки [21]. Как и в других клетках, в эпителиальных клетках молочной железы (MECs) ключевую роль в сортировке играют специфические белки-«челноки» или РНК-связывающие белки (RBPs) такие как hnRNPA2B1. Этот белок распознает мкРНК с мотивами GGAG (EXOmotifs). Применительно к молоку он обеспечивает высокую концентрацию определенных иммуномодулирующих микроРНК. [26]. Другой белок-SYNCRIP (hnRNP Q) участвует в упаковке мкРНК через распознавание мотива GGCU для формирования специфического «профиля выживания» мкРНК в молоке [27], белок YBX1 необходим для упаковки таких мкРНК, как miR-223, которая в избытке встречается в молозиве и молоке и играет роль в развитии иммунной системы новорожденного [28]. Секретция уже нагруженных экзосом в просвет альвеол молочной железы контролируется белками семейства Rab. Эти белки Rab27a и Rab27b отвечают за транспорт MVB к апикальной мембране эпителиальных клеток и их последующее слияние для выброса экзосом в молоко [29].

Экзосомы успешно доставляют генетический материал к клеткам-мишеням и эффективно изменяют биологический ответ в клетке-реципиенту посредством трех механизмов взаимодействия: соединяются с поверхностно связанными лигандами для непосредственной стимуляции клеток-мишеней, переносят свой груз к клеткам-реципиентам через активированные рецепторы и через микроРНК эпигенетически репрограммируют липиды и функциональные белки. Активность экзосом и экзосомного груза различается в зависимости от типа исходной клетки и ее текущего состояния (т.е. дифференцированной, стимулированной, трансформированной или подвергнутой стрессу) [21]. Данное свойство экзосом может быть использовано для сбора диагностической информации о различных заболеваниях.

Биогенез и механизм работы микроРНК. МикроРНК представляют собой класс одноцепочечных коротких некодирующих молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов, выявленных во многих клетках растений и животных, что указывает на их критическую клеточную регуляторную функцию [30]. Будучи важнейшими эпигенетическими компонентами, микроРНК участвуют в фундаментальных процессах, таких как пролиферация, эмбриональное развитие или дифференциация тканей, апоптоз, а также влияют на накопление жира, кроветворение и иммунитет [31]. МикроРНК могут регулировать до 60% экспрессии генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с комплементарными молекулами РНК, что приводит к репрессии трансляции или деградации мРНК и изменению уровня клеточного белка в клетках различных типов тканей [30,31].

Биогенез зрелой микроРНК – сложный процесс, который начинается с транскрипции генов длинной молекулы РНК, расположенной внутри ядра клетки с помощью РНКазы II или РНКазы III [32]. Первичная микроРНК (при-микроРНК) характеризуется одной или несколькими шпильчатыми структурами «стебель-петля» размером несколько сотен нуклеотидов. В ходе процессинга с помощью фермента Дроша (Drosha) первичная микроРНК разрезается на отдельные двухцепочечные участки (шпильки). Полученные пре-микроРНК затем экспортируются из ядра в цитоплазму при помощи нуклеоцитоплазматических переносчиков — белка экспортина-5 (Exportin-5) и Ran-GTP [33]. В дальнейшем в работу включается эндорибонуклеаза Дайсер (Dicer), которая взаимодействует с 3'-концом шпильки, вырезает области петли и образует дуплекс, состоящий из двух цепей микроРНК ~ 22 п.н. [32]. Одна из этих двух цепей (обозначаемая

как 5p- и 3p-микроРНК) обычно разрушается, в то время как другая вовлекается в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC) посредством частичного спаривания оснований, а РНК-геликаза управляет дальнейшим этапом созревания путем образования единственной цепи микроРНК. Ведущую роль в работе RISC играют белки семейства Argonaute (Ago). Эти белки необходимы для микроРНК-индуцированного выключения мРНК с помощью домена PAZ, взаимодействующего с участком на 3'-конце микроРНК и доменом PIWI, связывающего 5'-конец микроРНК [34]. Важную роль в процессинге и созревании микроРНК играют РНК-связывающие белки (RBPs), влияя на активность фермента Дроша, ядерный экспорт пре-К, расщепление пре-микроРНК ферментом (Dicer) и включение зрелой микроРНК в комплекс RISC (AGO) [34]. (Рисунок 1).

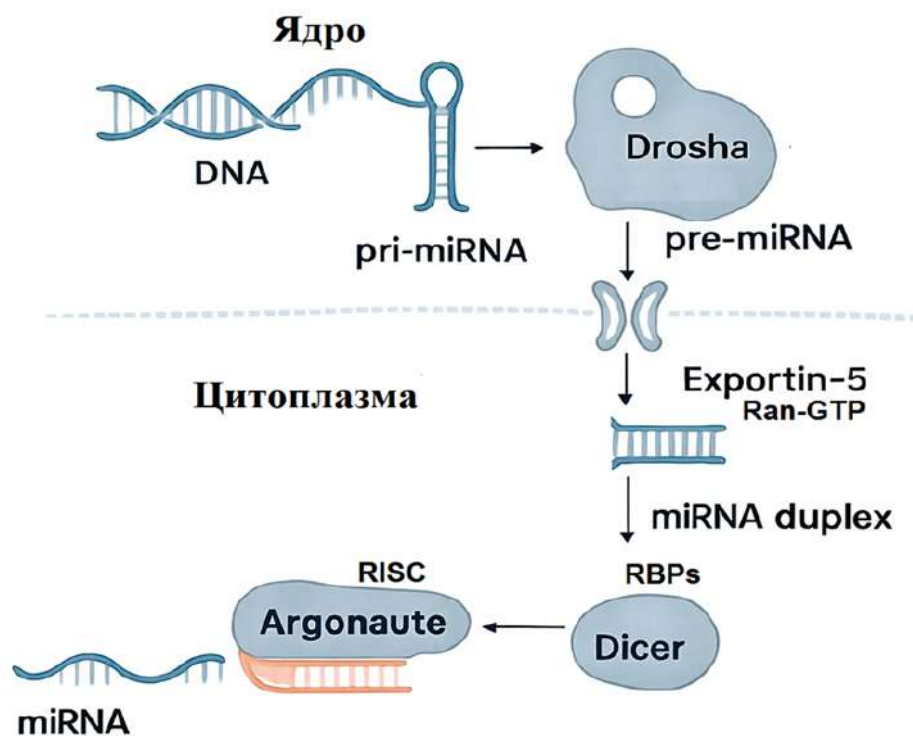


Рисунок 1. Схематическое изображение биогенеза микроРНК

Примечание: Pri-miRNA (при-микроРНК) — первичная длинная молекула-предшественник, синтезируемая в ядре; pre-miRNA (пре-микроРНК) — укороченная «шпилька» микроРНК, готовая к выходу из ядра; Drosha — фермент в ядре, который делает первый «разрез» при созревании микроРНК; Exportin-5 — белок-перевозчик, доставляющий микроРНК из ядра в цитоплазму; Dicer (Дайсер) — фермент в цитоплазме, который окончательно формирует зрелую микроРНК; miRNA duplex — промежуточная двухцепочечная форма микроРНК перед загрузкой в рабочий комплекс; RISC комплекс — многобелковую «машину», которая использует микроРНК для поиска и выключения генов-мишеней; Argonaute — главный рабочий белок комплекса RISC, который непосредственно блокирует или разрушает мРНК.

МикроРНК регулируются механизмами, аналогичными другим РНК, такими как активация или ингибирование транскрипции, эпигенетическая репрессия и контролируемая скорость деградации. Зрелая микроРНК снижает экспрессию генов-мишеней за счет связывания с комплементарными последовательностями в основном в 3' нетранслируемых областях (3' UTR) мРНК-мишени. Образование связи в 5' нетранслируемой области и кодирующей последовательности встречаются редко, но они существуют [31]. Для связывания микроРНК с мишенью часто достаточно ~7-8 комплементарных оснований, хотя более длинные участки комплементарности могут усиливать связывание. Концептуально и механически влияя на процесс РНК интерференции, микроРНК могут вызывать прямую

репрессию целевых генов. Существуют разнообразные механизмы, с помощью которых микроРНК снижают экспрессию родственных им белков-мишеней. Механизм деградации РНК может проходить путем индуцированного декапирования и деаденилирования, изменения связывания с белком-активатором катаболизма (CAP), снижения занятости рибосом, секвестрации мРНК из трансляционного аппарата. Эти механизмы не исключают друг друга и, как правило, приводят к снижению уровня мРНК, но иногда связывание микроРНК с промотором может увеличить экспрессию гена мишени [31]. В некоторых случаях микроРНК связывается с комплементарной областью в затравочной области (нуклеотиды 2–8 микроРНК), а также спариванием оснований в центральной области (основания ~ 9–12), вызывая расщепление мРНК и последующую деградацию. Эта специфическая для последовательности деградация зависит от гидролиза РНК, приводящего к устойчивому подавлению сайленсинга [35]. Поскольку процесс эндонуклеазного расщепления происходит при помощи фосфоэфирной связи, соединяющей нуклеотиды-мишени с 10–11 комплементарными основаниями микроРНК, несовпадения в этой области приводят к слабому расщеплению мишени за счет репрессии трансляции [36]. Однако есть данные, показывающие, что микроРНК могут вызывать деградацию мишени без полного расщепления мишени и многие мишени микроРНК деградируют, даже если им не хватает полной комплементарности [37]. Такие термины, как сайленсинг и даже нацеливание, предполагают, что репрессия цели микроРНК либо «включена», либо «выключена». Как правило, микроРНК не действуют, чтобы полностью выключить гены-мишени, а скорее снижают экспрессию генов. Относительный вклад деградации мРНК и репрессии трансляции был протестирован с использованием микрочипов и анализов профилирования рибосом. В результате было обнаружено, что основной механизм действия заключается в снижении уровней экспрессии целевой мРНК [38].

Однако не все функциональные взаимодействия микроРНК вызывают снижение экспрессии целевого гена. Например, miR-373 имеет последовательность, комплементарную промоторной последовательности как E-кадгерина (*E-cadherin*), так и белка C2, содержащего домен холодного шока (*CSDC2*). Трансфекция miR-373 вызвала повышенную экспрессию мРНК данных генов за счет воздействия на промотор РНК Pol II [39]. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно в разных тканях, в то время как другие экспрессируются тканеспецифическим образом, например miR-122 специфичные для печени, а miR-124 для мозга [40]. Имеются также примеры сильной индукции микроРНК в определенное время развития. Например, РНК let-7 не была обнаружена на эмбриональных стадиях развития *C.elegans* L1 или L2; низкий уровень экспрессии был обнаружен на ранней стадии L3; а высокий уровень экспрессии был обнаружен на ранней стадии L4 и взрослой стадии. [41]. Однако чаще микроРНК экспрессируются в нескольких типах клеток и тканей и имеют разные уровни экспрессии, но редко соответствуют дихотомической схеме «включено или выключено». МикроРНК обладают потенциалом нацеливаться на сотни мРНК из-за несовершенной комплементарности, необходимой для связывания. Действительно, секвенирование РНК для мишеней микроРНК выявило сотни мишеней для одной микроРНК [42]. Это создает проблему для определения функциональной роли микроРНК. Один из способов определить функцию микроРНК или семейства микроРНК – выявить путь или клеточную функцию, которые она скорее всего изменяет с помощью методов прогнозирования основанных на идентификации регуляторных модулей микроРНК-мРНК (MRMs) и современных вычислительных подходов [31].

МикроРНК экзосом как эпигенетический маркер секреции молока. Экзосомные микроРНК молока участвуют в метаболических, деградационных и сигнальных путях [43,

44], а также влияют на важные физиологические и иммунологические функции клеток человека и животных *in vitro* [45]. Экзосомная микроРНК играет жизненно важную роль в передаче сигналов на межклеточном и межорганизменном уровнях. Помимо упаковки в экзосомы или микровезикулы, внеклеточные микроРНК могут быть загружены в липопротеины высокой плотности [45,46] или связаны белком AGO2 вне экзосом [47]. Все три режима упаковки защищают микроРНК от деградации и гарантируют их стабильность. О стабильности экзосомальных микроРНК молока свидетельствует выход неповрежденной общей РНК после скисания коровьего молока [48] и микроволнового нагрева, уменьшающее только на 40% микроРНК-29b, но не влияющего на выход микроРНК-200с [49]. Обработка ультразвуком экзосом коровьего молозива приводит к ингибированию иммунорегулирующей функции, что позволяет предположить, что целостность экзосомальной мембраны жизненно важна для модуляции функции экзосомальной микроРНК [50]. Более того, сообщается, что микроРНК остается стабильной в тканях при фиксации формалином и парафином [51, 52]. Другие методы обработки коровьего обезжиренного молока приводили к изменениям количества микроРНК, например, пастеризация и гомогенизация приводило к резкой потере микроРНК и количества экзосом [53].

МикроРНК молока продуцируются исключительно эпителиальными клетками молочной железы. Изменения микроРНК в молочной железе отражают изменения в экспрессии микроРНК в составе молока. Следовательно, анализ микроРНК молока рассматривается как эффективный способ проследить изменения в экспрессии микроРНК в молочной железе под влиянием различных факторов, а уникальные паттерны экспрессии микроРНК в молоке могут быть неинвазивными биомаркерами качества молока и молочных продуктов. [54,55]. Идентификация микроРНК как качественных показателей молока имеют отличный потенциал для всей молочной промышленности в области контроля качества молока. Для работы с микроРНК жвачных исследователи, как правило, используют общую базу данных miRBase (<https://www.mirbase.org/>) и базу данных RumimiR (<https://rumimir.sigena.org/>), созданную Bourdon и соавт. Она содержит набор микроРНК трех видов молочных жвачных (крупный рогатый скот, козы и овцы), полученные из разных тканей в зависимости от состояния здоровья животных и сообщает о различиях в уровне экспрессии микроРНК не только между видами, но и между породами одного вида [56].

Сообщалось о нескольких исследованиях, связанных с профилированием экспрессии микроРНК в молочной железе крупного рогатого скота. Z. Li и соавт. [57] сообщили о 283 известных микроРНК и 74 новых микроРНК в молочной железе коров голштинской породы, среди которых 56 микроРНК, имеют различия в экспрессии у лактирующих и нелактирующих коров, что свидетельствует об их участии в регуляции лактации, 9 из которых могут быть использованы как биомаркеры лактации (miR-100, miR-10a, miR-133a, miR-1, miR-146b, miR-148a, miR-221, miR-30f и miR-339b). B. Shen и соавт. идентифицировали 292 известных микроРНК и 116 новых микроРНК в эпителиальных клетках молочной железы крупного рогатого скота, и три из них (bta-miR-33a, bta-miR-152 и bta-miR-224) могут участвовать в метаболизме молочного жира [58]. R. Li и соавт. обнаружили 370 известных и 341 новую микроРНК в молочной железе крупного рогатого скота, инфицированной *Staphylococcus aureus*, 358 известных и 232 новых микроРНК в контрольной группе, 77 из которых по-разному экспрессировались между инфицированными и здоровыми коровами голштинской породы [59]. Исследование X. Cui и соавт. является первым сравнительным профилем транскриптома мРНК и микроРНК в эпителии молочной железы дойных коров [60]. В этом исследовании получен обширный профиль экспрессии микроРНК в молочных железах от лактирующих коров с чрезвычайно высоким и низким содержанием белка и жира в молоке. В результате было идентифицировано в общей сложности 497 известных

микроРНК и 49 новых микроРНК коровы. Одной из наиболее значимой и изученной микроРНК, идентифицированной в данном исследовании, была miR-15a, которая, как сообщается, имеет решающее значение для развития клеток [61], клеточного цикла [62] и апоптоза [63,64]. Н. Li и соавт. [65] обнаружили, что miR-15a может ингибировать жизнеспособность эпителиальных клеток молочных желез, а также экспрессию мРНК и белка GHR (рецептор гормона роста), который является основным геном, определяющим особенности состава молока [61]. miR-15a воздействует на гены-кандидаты содержания жира и белка в молоке, включая фактор активации транскрипции 3 (*ATF3*), фактор роста эндотелия сосудов (*VEGFA*), гормон, подобный паратироидному гормону (*PTH1H*), гомолог регулятора транспорта катионов 1 (*CHAC1*) и ядерный рецептор 4A1 (*NR4A1*). В текущем исследовании X. Cui и соавт. было выявлено, что miR-miR-2454-3p, miR-496, miR-503-3p, miR-6520 регулируют работу гена *STAT5B*, который, как известно, участвует в передаче сигналов TGF- β и генов, которые влияют на характеристики молока такие как *CSN3*, *CSN2*, *LALBA*, *DGAT2*, *STAT5B* и *SCD*, что подразумевает, что они могут играть критическую регуляторную роль в развитии молочных желез и состава молока [60]. В исследовании X. Cui и соавт. обнаружены дифференциально экспрессируемые микроРНК в группах с высоким и низким процентом жира и молока. Они нацелены на четыре дифференциально экспрессируемых гена (*TRIB3*, *PTH1H*, *VEGFA* и *M-SAA3.2*). Экспрессия гена *M-SAA3.2* (амилоид молочной сыворотки A3.2) регулируется miR-146b, miR-125a и miR-125b; *VEGFA* регулируется miR-125a, miR-125b, miR-106b и miR-2904; и *RPL23A* (рибосомный белок L23a), трибл-гомолог 3 (*TRIB3*) и *PTH1H* регулировались miR-378c, miR-2904 и miR-106b соответственно [66]. P. Villa и соавт. [67] выявили 11 микроРНК с разным уровнем экспрессии, предполагая их ассоциацию с выходом молока, белка, лактозы и жира у голштинской породы коров. Шесть наиболее дифференциально экспрессируемых микроРНК miR-100, miR-146b, miR-186, miR-30e-5p, miR-25 и miR-16a нацелены на метаболизм молочной железы через сигнальный путь mTOR, который играет фундаментальную роль в адипогенезе [68], и их дифференциальная экспрессия была связана с удоем. MiR-100 вместе с miR-30e-5p, miR-25 и miR-16a нацелены на метаболизм липидов, способствуя синтезу молочного жира, а miR-186 регулирует захват глюкозы. Семь микроРНК, ассоциированных с молоком, miR-26a, miR-26b, miR-200c, miR-21, miR-30d, miR-99a и miR-148a, были определены как потенциальные биомаркеры качества контроля сырого молока и других продуктов, связанных с молоком, таких как сухое молоко для детского питания и т. д. [67].

МикроРНК осуществляют эпигенетический контроль секреции молока, посредством усиления экспрессии ДНК-метилтрансферазы (*DNMT*), которая контролирует транскрипцию и структуру хроматина и является важным стабилизатором генома. Деметилирование ДНК генов, специфичных для лактации, является важным регуляторным механизмом, который увеличивает экспрессию генов молока, путем повышения в нем синтеза белков и липидов [69]. У лактирующих коров специфичное для молочных желез гипометилирование гена α S1-казеина увеличивает экспрессию казеина. Соответственно, микроРНК, специфичные для лактации ДНК-метилтрансфераз (*DNMT*) участвуют в активации связанных с лактацией биосинтетических путей. Одними из таких микроРНК являются: miR -148a, miR -148b и miR -152 – три члена семейства микроРНК -148/152, которые имеют существенную гомологию нуклеотидной последовательности. Самая распространенная микроРНК в молоке – это miR-148a, которая нацелена на *DNMT1*, благодаря чему усиливает экспрессию генов развития, таких как *FOXP3*, *INS*, *IGF1*, *FTO* и *NRF2*, соответственно [69]. J. Wang и соавт. [70] обнаружили, что при повышенной экспрессии микроРНК-152 в тканях молочной железы дойные коровы продуцировали молоко более высокого качества. Индуцированная экспрессия miR-152 в клетках молочной

железы дойной коровы привела к заметному снижению *DNMT1* и соответственно уровня белка. Это, в свою очередь, привело к снижению глобального метилирования ДНК и увеличению экспрессии двух генов, связанных с лактацией: серин/треониновой протеинкиназы (STK) и пероксисомы рецептор- γ , активируемый пролифератором (*PPARG*), тогда как ингибирование микроРНК-152 показало противоположные результаты. Кроме того, многие микроРНК увеличивают жизнеспособность и способность к пролиферации клеток молочной железы у лактирующих коров [70]. Лактогенные гормоны, такие как пролактин, вызывают клеточную и внеклеточную экспрессию miR -148a в эпителиальных клетках молочной железы [69]. D. Do и соавт. [71] подтвердили, что микроРНК-148 относится к наиболее экспрессируемой микроРНК коровьего молока, поскольку на нее приходится более 10% считываний на каждой стадии лактации дойных коров. Важно отметить, что *DNMT1* является прямой мишенью для miR-148a [72]. Экспрессия *DNMT1* обратно пропорциональна экспрессии miR -148a и miR -152 [70]. Более того, микроРНК -148a непосредственно подавляет экспрессию *DNMT3B* и нацелена на мРНК генов *ABCA1*, *LDLR* и *CPT1A*, участвующих в жировом обмене, таким образом ослабляя отток холестерина, поглощение липопротеинов низкой плотности (LDL) печенью и β -окисление митохондриальных жирных кислот [73]. Golan-Gerstl и соавт. показали, что miR -29 регулируют уровень метилирования ДНК путем обратного нацеливания как на *DNMT3A*, так и на *DNMT3B*, влияя на количество молочного жира. Ингибирование микроРНК -29 вызывает глобальное гиперметилирование ДНК и повышение уровня метилирования промоторов важных генов, связанных с лактацией, включая казеин- α s1 (*CSN1S1*), E74-подобный фактор 5 (*ELF5*), *PPAR γ* (*PPARG*), стерол белок, связывающий регуляторный элемент-1 (*SREBP1*), и однонаправленный белок переносчик глюкозы-1 (*GLUT1*). Ингибирование микроРНК -29 снижает секрецию лактопротеина, триацилглицеринов и лактозы в молоке коров [74]. Сверхэкспрессия miR -145 увеличивает транскрипцию генов, связанных с синтезом молочного жира, что приводит к расширению компартмента липидных капель, увеличению накопления триацилглицерина и увеличению доли ненасыщенных жирных кислот в молоке. Напротив, подавление микроРНК -145 нарушает синтез жирных кислот miR -145-и опосредованно подавляет *INSIG1*, таким образом способствует биосинтезу холестерина [75]. MiR -21 – еще одна распространенная микроРНК коровьего молока, которая косвенно ингибирует экспрессию *DNMT1*. Генерация микроРНК, нацеленных на *DNMT* (miR -152, miR -148a, – miR 29, miR -21), составляет фундаментальный эпигенетический механизм увеличивающий транскрипцию генов, специфичных для лактации, тем самым повышая лактацию, а также надои у жвачных животных. Генетический отбор домашних коров с повышенной активностью микроРНК, нацеленной на *DNMT*, может повышать уровень молочного белка и выход липидов [76]. Однако молекулярная сеть микроРНК лактации у молочных коров практически не охарактеризована. Следовательно, анализ синергетических регуляций между множественными микроРНК в молочной железе молочного скота важен для понимания функции микроРНК. Идентификация синергических микроРНК является важным шагом для дальнейшего понимания синтеза жира и белка молока на общесистемном молекулярном уровне.

МикроРНК экзосом как эпигенетический маркер мастита. Многочисленные исследования выявили роль микроРНК в регуляции и развитии иммунных клеток и их влияния на врожденный и адаптивный иммунный ответ. Некоторые конкретные примеры включают роль miR-150 в ингибировании синтеза транскрипционного фактора c-Myb для регуляции дифференцировки В-клеток [77], а также роль miR-126 в мишени транскриптов регуляторной субъединицы-1 инсулина для положительного контроля судьбы В-клеток [78]. Аналогично: miR-146a функционирует как негативный регулятор транскриптов фактора 6, ассоциированного с рецептором TNF, и киназы 1, ассоциированной с рецептором

интерлейкина-1, во время и/или после реакции врожденной иммунной системы на бактериальную инфекцию [79]. Эти примеры демонстрируют, как микроРНК могут оказывать некоторое регуляторное воздействие на иммунную систему внутри клетки. Следовательно, присутствие специфических микроРНК в экзосомах может указывать на различные патологические состояния и служить биомаркерами для выявления определенных заболеваний [80]. N. Kosaka с соавторами (2010) выдвинули гипотезу о наличии специфических микроРНК в экзосомах молока, присутствие или отсутствие которых может служить биомаркером для раннего выявления бактериальной инфекции, которая может привести к маститу [1]. В связи с этим был проведен ряд интересных исследований, в одном из которых Sun и соавторы (2015) с помощью глубокого секвенирования и анализа прочтений последовательностей из неконъюгированных библиотек микроРНК провели сравнительный анализ профилей экспрессии микроРНК в молочных экзосомах четырех коров голштинской породы, полученных в середине лактации до и после заражения молочной железы золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), и идентифицировали шесть микроРНК, значительно отличающихся представленными в экзосомах в ответ на бактериальную инфекцию молочной железы: miR-101, miR-142-5p, miR-183, miR-2285g-3p, miR-223 и miR-99a-5p. Они наблюдали повышенные уровни miR-142-5p и miR-223 в экзосомах молока через 48 часов после заражения miR-183, miR-2285g-3p [81]. В других исследованиях также было выявлено, что miR-142 в большом количестве присутствует в Т-клетках, что подразумевает его роль как иммунорелевантной микроРНК [82], а miR-223, играет важную роль в балансировании метаболизма и иммунного ответа во время инфекции [59] и более высокие уровни miR-223 в молозиве способствовали усилению иммунитета у младенцев [5].

В исследовании по изучению эпигенетических механизмов развития мастита Y. Lai и другими соавторами было идентифицировано более 400 уникальных микроРНК с помощью секвенирования следующего поколения малых РНК в контрастных группах здоровых и больных маститом коров. В молоке группы больных маститом животных двадцать три микроРНК имели высокий уровень экспрессии, среди этих микроРНК выявлены miR-146a, miR-222 и miR-21-5p как наиболее достоверные биомаркеры мастита [83]. При индуцировании мастита у коров голштинской породы с помощью *Streptococcus agalactiae* трехкратное увеличение экспрессии продемонстрировали miR-223 и miR-142-5p, тогда как miR-26a проявляла более чем 2-кратное снижение экспрессии. В результате исследования сделан вывод, что miR-223 и miR-142-5p могут рассматриваться как потенциальные маркеры мастита, вызванного *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Результаты научной работы Y. Lai и соавт. [84] отчасти подтверждают результаты исследования профилей транскриптомной микроРНК в молочных железах крупного рогатого скота, инфицированных *Staphylococcus aureus*, проведенного R. Li и соавторами [85], где среди значительно дифференциально экспрессируемых микроРНК, выявленных в этих исследованиях, 44% совпадали. В их число вошли: miR-1246, miR-223, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-21-3p, miR-6529, miR-2284aa, miR-2284w, miR-132, miR-130b, miR-23b-3p и miR-874. Исследование L. Fang и соавт. также подтверждает, что miR-223 и miR-21-3p, инфицированные высокой концентрацией *Staphylococcus aureus* [86], значительно повышают свою экспрессию в четверти вымени и регулируют экспрессию генов *CXCL14* и *KIT*, связанных с иммунитетом. В молоке крупного рогатого скота были также выявлены miR-10a, miR-146a, miR-146b, miR-221 и miR-223, имеющие связь с регуляцией врожденного иммунитета и осуществляющие функции эпителиальных клеток молочной железы в тканях, зараженных *Streptococcus uberis* [87]. MiR-146b, miR-223 и miR-338 были высоко экспрессированы в молоке после перенесенной инфекции *Streptococcus uberis*, а miR-222 значительно коррелировала с количеством соматических клеток, что свидетельствует о роли miR-222 в качестве

индикатора мастита в образцах молока без центрифугирования, содержащих жир и соматические клетки [88]. В исследовании S. Ngo и соавторов 7 микроРНК были идентифицированы как маркеры индикатора ранних стадий мастита – miR-27b, miR-152, miR-194, miR-200b, miR-222, miR-379 and miR-1839. Уровни экспрессии воспалительных miR, включая miR-21, miR-146a, miR-155, miR-222 и miR-383, были значительно повышены в молоке коров с положительным тестом на мастит [89]. Использование miR-92a в качестве гена домашнего хозяйства (референтного) было рекомендовано для изучения экспрессии микроРНК в образцах коровьего молока, пораженных маститом [83].

X. Wang с соавторами (2021) создали модель мастита у крупного рогатого скота и провели интегративный анализ микроРНК для коров, инфицированных *Staphylococcus aureus* и контрольной здоровой группы. Они выявили 77 дифференциально экспрессируемых микроРНК и обнаружили, что miR-19b, miR-23b-3p, miR-331-5p, miR-664b и miR-2431-3p являются потенциальными факторами, регулирующими уровни экспрессии генов, которые обычно связаны с воспалением и иммунитетом: кальций-связывающим белком S100A9 (S100A9), альфа-1 цепью коллагена IV типа (COL4A1), членом семейства онкогенов RAS (RAP1B), регулятором сигнала NFκB LDOC1 (LDOC1), субъединицы гамма-2 G-белка (GNG2), членом 2 семейства белков RP/EB, ассоциированного с микротрубочками (MAPRE2), молекулы CD14 (CD14), интерлейкина 17A (IL17A), и рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) [90].

Исследование, проведенное Z. Luoreng и др. (2018), позволило выявить дифференциально экспрессируемые микроРНК путем попарного сравнения коров, инфицированных *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, [91]. Хотя ранее сообщалось о дифференциально экспрессируемых микроРНК в тканях молочной железы, инфицированных высокой дозой *Staphylococcus aureus* [86], результаты несколько различаются по количеству и типам микроРНК, что предполагает, что доза бактериального инокулята или продолжительность инфекции могут влиять на экспрессию микроРНК в молочных железах. Анализ паттернов экспрессии микроРНК в контрольной группе и группе, инфицированной *Staphylococcus aureus*, проводился на основе анализа 279 микроРНК, включая 186 активированных и 93 подавленных микроРНК. Кроме того, в образцах, инфицированных *E. coli*, было выявлено 305 микроРНК, включая 243, имеющих высокую экспрессию и 62 с низкой экспрессией. Среди этих микроРНК, по-видимому, miR-7863 может быть специфическим биомаркером для двух типов мастита, изученных в данном исследовании, поскольку ее экспрессия в группах, инфицированных *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* была повышена в 24 раза по сравнению с контрольной группой. Потенциальные гены-мишени, предсказанные с помощью биоинформатического анализа, показали, что miR-7863 может регулировать несколько иммунных генов, включая членов семейства интерлейкинов, IRAK1, TLR7 и LBP, которые являются ключевыми молекулами иммунной системы многих животных. Более того, микроРНК с высокой экспрессией в контрольной группе и в группе, инфицированной *Staphylococcus aureus*, включая miR-223, miR-146a, miR-184, miR-155, miR-214, miR-147 и miR-378, также имели дифференциальную экспрессию [91]. Уровни экспрессии многих микроРНК, охарактеризованных в этом исследовании, соответствуют уровням, описанным в других ранних исследованиях.

Таблица 1. Краткое описание некоторых маркерных микроРНК мастита крупного рогатого скота

МикроРНК	Гены-мишени	Функция в ответ на возбудитель инфекции	Авторы
miR-101, miR-142-5p, miR-183, miR-2285g-3p, miR-223, miR-99a-5p	<i>A2M, MAT2A, GNB1, ADH5, LBP4, CD14.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> Увеличение синтеза иммуносупрессивного цитокина интерлейкина-10, регулирует селекцию Т-клеток	[81]
miR-146a и miR-222 miR-21-5p	<i>LPS, CD14, COMMD1</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> Адгезия и инфильтрация воспалительных клеток в эндотелиальное пространство, а также иммунный ответ на воспаление	[83]
bta-miR-144, bta-miR-451, bta-miR-7863, miR-223, miR-184, miR-155, miR-214, miR-147 и miR-378	<i>TLR, MAPK, TGF-β EZH2, NKRF</i>	<i>Escherichia coli</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> Участие во сигнальных путях иммунной системы, взаимодействие цитокинов с рецепторами цитокинов и сигнальные пути хемокинов	[93]
miR-1246, miR-223, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-21-3p, miR-6529, miR-2284aa, miR-2284w, miR-132 и miR-130b, miR-23b-3p, miR-874	<i>FOXO, PI3K-AKT, ERBB, MAPK</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Streptococcus agalactiae</i> преимущественно связаны с раком и механизмами функционирования иммунной системы	[84]
miR-223 и miR-21-3p	<i>CXCL14, KIT GZMB, STAT3 RC3H1,</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> Отрицательно регулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофильных гранулоцитов, ограничивая прогрессию и, стимуляцию Т-клеток	[87]
miR-10a, -15b, -16a, -17, -21, -31, -145, -146a, -146b, -155, -181a, -205, -221, -223	<i>SCD, CD36, GPAM, FASN, TNF, IL6, IL10, SOD2, LYZ, TLR4, FOS, CASP4.</i>	<i>Streptococcus uberis</i> Регуляция врожденного иммунитета и функции эпителиальных клеток молочной железы в тканях, подвергшихся воздействию иммунного и окислительного стресса и клеточной пролиферации/дифференцировки	[88]
bta-let-7d, bta-let-7b, bta-miR-29b-2, bta-mir-98, bta-miR-100, bta-mir-130a, bta-miR-193a, bta-miR-210, bta-miR-494, bta-miR-652	<i>MAPK, JAK-STAT, MTOR</i>	<i>Streptococcus uberis</i> Полисахарид-индуцированный иммунный ответ	[96]
miR-19b, miR-23b-3p, miR-331-5p, miR-664b, miR-2431-3p	<i>GNG2, MAPRE2, CD14, IL17A, S100A9, COL4A1, RAP1B, LDOC1, LDLR</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> Положительная регуляция путей активности гидролаз, миграции лейкоцитов, хемотаксиса нейтрофилов и пути воспалительного ответа	[91]
miR-1246, miR-223, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-21-3p, miR-6529, miR-2284aa, miR-2284w, miR-132 и miR-130b, miR-23b-3p, miR-874.	<i>ATP2B4, MAP3K1, ADCK3, PSD2, SLC5A1, HSPA1L, SLC25A15,</i>	<i>Staphylococcus aureus.</i> Связаны с каталитической активностью, иммунными процессами и микробным метаболизмом, эндоцитозом и сигнальными путями обонятельной трансдукции	[59]
miR-27b, miR-152, miR-194, miR-200b, miR-222, miR-379 and miR-1839	<i>LALBA, GALE, AKT1, NOD2, Hsc70</i>	<i>Staphylococcus aureus.</i> роль в иммунитете, клеточной дифференциации и участие в сигнальном пути АКТ/mTOR	[90]

Например, предыдущее исследование X Wang и Z. Luoreng (2016) показали, что экспрессия miR-146a в тканях молочной железы при субклиническом, клиническом и экспериментальном мастите крупного рогатого скота значительно увеличивалась [92], подтверждая идею о том, что miR-146a регулирует секрецию воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8 в bMEC у крупного рогатого скота. Более того, они отметили, что изменения в экспрессии miR-144 и miR-451 в двух группах были противоположными друг другу (повышение экспрессии в молочной железе, инфицированной *Staphylococcus aureus*, и снижение экспрессии в молочной железе, инфицированной *Escherichia coli*), что предполагает, что они играют разные роли в механизмах, регулирующих два типа мастита, которые они исследовали. Для изучения их ролей с помощью биоинформатического анализа были предсказаны потенциальные гены-мишени, показавшие, что miR-451 может регулировать *ATF2*, который, в свою очередь, контролирует уровни цитокинов и генов *CDKN2D*, *MEF2D*, которые участвуют в регуляции воспалительных реакций [93]. Для miR-144 было предсказано в общей сложности 31 потенциальный ген-мишень, участвующих в иммунитете, включая *EZH2* и *NKRF*, роль которых заключается в регуляции дифференцировки и функции Т-клеток, а также в негативной регуляции иммунных ответов [94]. Кроме того, в их исследовании предполагаемые гены-мишени микроРНК были аннотированы как участвующие в различных классах сигнальных путей иммунной системы, сигнальном пути TLR, сигнальном пути TGF- β , взаимодействиях цитокин-цитокин-рецептор, сигнальном пути MAPK, молекулах клеточной адгезии, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и сигнальных путях хемокинов. Ранее сообщалось, что все эти сигнальные пути могут быть связаны с развитием мастита [91].

В исследовании Lawless [95] выявлено 9 микроРНК имеющих дифференциальную экспрессию в ответ на воздействие грамположительной бактерии *Streptococcus uberis* (bta-let-7d, bta-let-7b, bta-miR-29b-2, bta-mir-98, bta-miR-100, bta-mir-130a, bta-miR-193a, bta-miR-210, bta-miR-494, bta-miR-652). Анализ сигнальных путей предсказанных мишеней микроРНК, экспрессия которых повышена, также выявил статистическое преобладание нескольких путей, ранее связанных с реакцией организма на мастит, таких как MAPK, JAK-STAT и другие сигнальные пути цитокинов. Кроме того, было показано, что некоторые из дифференциально экспрессируемых микроРНК играют роль в иммунных системах других видов. Например, экспрессия микроРНК bta-let-7 была повышена как через 4, так и через 6 часов после заражения *Streptococcus uberis*. Семейство let-7 широко представлено в литературе в качестве регулятора, участвующего в иммунных процессах. Например, было показано, что снижение экспрессии членов семейства let-7 способствует экспрессии IL-10 и IL-6 в клетках HeLa, инфицированных *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium* [66], а повышение экспрессии микроРНК let-7 может привести к подавлению противовоспалительных цитокинов для усиления врожденного иммунитета. Bta-miR-29b-2 и bta-miR-130a играют известную роль в иммунном ответе на инфекцию и снижение экспрессии; miR-29a/miR-29b способствует повышению экспрессии IFN- γ в NK-клетках и TH1-клетках [96]. IFN- γ хорошо известен как врожденный воспалительный медиатор, и его секреция способствует устойчивости хозяина к вирусным и внутриклеточным бактериям. В совокупности полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что выявленные в данном исследовании микроРНК с дифференциальной экспрессией, вероятно, являются центральными регуляторами врожденного иммунного ответа на *Streptococcus uberis* и следовательно, представляют собой потенциальные терапевтические мишени или новые биомаркеры инфекции и воспаления.

Таким образом, идентификация специфических генов, связанных с восприимчивостью или устойчивостью к маститу, может обеспечить новый способ борьбы с маститом посредством генетической селекции [1, 92]. Следует отметить, что некоторые

микроРНК могут служить универсальными биомаркерами мастита, независимо от причинного агента, например, miR-223, miR-142-5p и miR-146, перечисленные в этом разделе, а также семейства let-7. Результаты вышеперечисленных исследований показали, что выявленные микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркеров мастита для ранней диагностики и прогноза использования данного животного в дальнейшем.

Заключение. Молоко как продукт эволюции млекопитающих обеспечивает передачу генетической информации через высококонсервативные микроРНК, которые модифицируют транскрипцию и эпигенетическое регулирование, способные изменять экспрессию генов рецепторных клеток. Благодаря своим свойствам микроРНК занимают важное, возможно центральное, место в эпигенетике РНК, иначе известной как эпитранскриптомика. МикроРНК экзосом представляют интересную регуляторную систему, участвующую в биологии молочной железы, особенно в отношении иммунных реакций и метаболических процессов. Отбор особей по специфичным микроРНК, увеличивающим транскрипцию генов, специфичных для лактации можно использовать в селекции молочного скота, тем самым повышая надои у данных животных. Результаты предыдущих исследований указывают на перспективность использования микроРНК экзосом в качестве прогностических биомаркеров продуктивности и инфекционных заболеваний у лактирующих жвачных животных для улучшения качества молока и диагностики маститов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы государственного задания Российской Федерации № FGGN-2024-0015.

Литература

1. Kosaka N. et al. MicroRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk // *Silence*. 2010b. Vol. 251. P. 7. doi:10.1186/1758-907X-1-7.
2. Zhou Q. et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes // *Int. J. Biol. Sci.* 2012. Vol. 8. P. 118 – 123. doi.org/10.7150/ijbs.8.118.
3. Munch E.M. et al. Transcriptome profiling of microRNA by next-gen deep sequencing reveals known and novel microRNAs species in the lipid fraction of human breast milk // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. P. 50564. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050564.
4. Izumi H. et al. Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions // *J. Dairy Sci.* 2012. Vol. 9. P. 4831 – 4841. https://doi.org/10.3168/jds.2012-5489.
5. Cendron F. et al. Analysis of miRNAs in milk of four livestock species // *BMC genomics*. 2024. Vol. 25. № 1. P. 859. https://doi.org/10.1186/s12864-024-10783-4.
6. Lässer C. et al. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: Uptake by macrophages // *J. Transl. Med.* 2011. Vol. 9. P. 9. https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-9.
7. Chen X. et al. Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products // *Cell Res.* 2010. Vol. 20. P. 1128 – 1137. https://doi.org/10.1038/cr.2010.80.
8. Doyle L.M., Wang M.Z. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis // *Cells*. 2019. Vol. 8. № 7. P. 727. https://doi.org/10.3390/cells8070727.
9. Zhang J. et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015. Vol. 13. № 1. P. 17 – 24. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.001.
10. Charga E.; West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood // *J. Biol. Chem.* 1946. Vol. 166. P. 189 – 197.
11. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma // *Br. J. Haematol.* 1967. Vol. 13. P. 269 – 288.
12. Pan B.T., Johnstone R. Selective externalization of the transferrin receptor by sheep reticulocytes in vitro. Response to ligands and inhibitors of endocytosis // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol. 259. P. 9776 – 9782.
13. Pan B.T., Johnstone R.M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor // *Cell*. 1983. Vol. 33. P. 967 – 978. https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5.
14. Johnstone R.M., Bianchini A., Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions // *Blood*. 1989. Vol. 74. P. 1844 – 1851.
15. Mathivanan S., Ji H. Simpson R.J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication // *J. Proteomics*. 2010. Vol. 73. P. 1907 – 1920. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006.

16. Gross J.C. et al. Active Wnt proteins are secreted on exosomes // *Nat Cell Biol.* 2012. Vol. 14. P. 1036 – 1045. <https://doi.org/10.1038/ncb2574>.
17. Pieters B.C. et al. Commercial cow milk contains physically stable extracellular vesicles expressing immunoregulatory TGF-beta // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. P. 121 – 123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121123>.
18. Melnik B.C. et al. Milk микроПНК: Simple nutrients or systemic functional regulators? // *Nutr. Metab.* 2016. Vol. 13. № 42. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0101-2>.
19. Almughliq F.B. et al. Circulating exosomes may identify biomarkers for cows at risk for metabolic dysfunction // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 13879. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50244-7>.
20. Mitchell M.D. et al. Plasma exosome profiles from dairy cows with divergent fertility phenotypes // *J. Dairy Sci.* 2016. Vol. 99. P. 7590 – 7601. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11060>.
21. Zhang Y. et al. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential // *Cell Biosci.* 2019. Vol. 9. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>.
22. Henne W.M., Buchkovich N.J., Emr S.D. The ESCRT pathway // *Dev. Cell.* 2011. Vol. 21. P. 77 – 91. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.05.015>.
23. Hurley J.H. ESCRTs are everywhere // *EMBO J.* 2015. Vol. 34. P. 2398 – 2407. <https://doi.org/10.15252/embj.201592484>.
24. Perez-Hernandez D. et al. The intracellular interactome of tetraspanin-enriched microdomains reveals their function as sorting machineries toward exosomes // *J. Biol Chem.* 2013. Vol. 288. P. 11649 – 11661. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.445304>.
25. Van den Boorn J.G. et al. Exosomes as nucleic acid nanocarriers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. Vol. 65. P. 331 – 335. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.011>.
26. Villarroya-Beltri C. et al. Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs // *Nature communications.* 2013. № 4. P. 2980. <https://doi.org/10.1038/ncomms3980>.
27. Santangelo L. et al. The RNA-Binding Protein SYNCRIP Is a Component of the Hepatocyte Exosomal Machinery Controlling MicroRNA Sorting // *Cell reports.* 2016. Vol. 17. № 3. P. 799 – 808. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.031>.
28. Shurtleff M.J. et al. Y-box protein 1 is required to sort microRNAs into exosomes in cells and in a cell-free reaction // *Elife.* 2016. Vol. 25. № 5. P. e19276. <https://doi.org/10.7554/eLife.19276>.
29. Ostrowski M. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway // *Nat Cell Biol.* 2010. Vol. 12. № 1. P. 19 – 30. <https://doi.org/10.1038/ncb2000>.
30. Michlewski G., Cáceres J.F. Post-transcriptional control of microRNA biogenesis // *RNA.* 2019. Vol. 25. № 1. P. 1 – 16. <https://doi.org/10.1261/rna.068692.118>.
31. Mohr A.M., Mott J.L. Overview of microRNA biology // *Semin Liver Dis.* 2015. Vol. 35. № 1. P. 3 – 11. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397344>.
32. Lee Y. et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing // *Nature.* 2003. Vol. 425. P. 415 – 419. <https://doi.org/10.1038/nature01957>.
33. Ketting R.F. et al. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans* // *Genes Dev.* 2001. Vol. 15. P. 2654 – 2659. <https://doi.org/10.1101/gad.927801>.
34. Kobayashi H., Tomari Y. RISC assembly: coordination between small RNAs and Argonaute proteins // *Biochim Biophys Acta.* 2016. Vol. 1859. P. 71 – 81. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2015.08.007>.
35. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* 2009. Vol. 136. № 2. P. 215 – 233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>.
36. Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation // *Science.* 2007. Vol. 318. № 5858. P. 1931 – 1934. <https://doi.org/10.1126/science.1149460>.
37. Dykxhoorn D.M., Novina C.D., Sharp P.A. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 457 – 467. <https://doi.org/10.1038/nrm1129>.
38. Baek D. et al. The impact of microRNAs on protein output // *Nature.* 2008. Vol. 455. № 7209. P. 64 – 71. <https://doi.org/10.1038/nature07242>.
39. Selbach M. et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs // *Nature.* 2008. Vol. 455. № 7209. P. 58 – 63. <https://doi.org/10.1038/nature07228>.
40. Guo H. et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels // *Nature.* 2010. Vol. 466. № 7308. P. 835 – 840. <https://doi.org/10.1038/nature09267>.
41. Reinhart B.J. et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* 2000. Vol. 403. № 6772. P. 901 – 906. <https://doi.org/10.1038/35002607>.
42. Place R.F. et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. Vol. 105. № 5. P. 1608 – 1613. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707594105>.
43. Ishikawa H. et al. mRNA profile in milk extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle // *Viruses.* 2020. Vol. 12. P. 669. <https://doi.org/10.3390/v12060669>.
44. Chen T. et al. Revelation of mRNAs and proteins in porcine milk exosomes by transcriptomic and proteomic analysis // *BMC Vet. Res.* 2017. Vol. 13. P. 101. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1021-8>.
45. Izumi H. et al. Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages // *J. Dairy Sci.* 2015. Vol. 98. P. 2920 – 2933. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9076>.

46. Tabet F. et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells // *Nat Commun.* 2014. Vol. 5. P.3292. <https://doi.org/10.1038/ncomms4292>.
47. Vickers K.C. et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins // *Nat Cell Biol.* 2011. Vol. 13. P. 423 – 33. <https://doi.org/10.1038/ncb2210>.
48. Arroyo J.D. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011. Vol. 108. P. 5003 – 5008. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019055108>.
49. Hata T. et al. Isolation of bovine milk-derived microvesicles carrying mRNAs and microRNAs // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 396. P. 528 – 533. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.135>.
50. Howard K.M. et al. Loss of microRNAs during processing and storage of cow's (*Bos taurus*) milk // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 588 – 592. <https://doi.org/10.1021/jf505526w>.
51. Sun Q. et al. Immune modulatory function of abundant immune-related microRNAs in microvesicles from bovine colostrum // *Protein Cell.* 2013. Vol. 4. P. 197 – 210. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2119-9>.
52. Klopffleisch R., Weiss A.T., Gruber A.D. Excavation of a buried treasure—DNA, mRNA, microRNA and protein analysis in formalin fixed, paraffin embedded tissues // *Histol. Histopathol.* 2011. Vol. 26. P. 797 – 810. <https://doi.org/10.14670/HH-26.797>.
53. Streichert T., Otto B., Lehmann U. MicroRNA expression profiling in archival tissue specimens: Methods and data processing // *Mol. Biotechnol.* 2012. Vol. 50. P. 159 – 169. <https://doi.org/10.1007/s12033-011-9427-1>.
54. Srikok S. et al. Potential role of MicroRNA as a diagnostic tool in the detection of bovine mastitis // *Prev. Vet. Med.* 2020. Vol. 182. P. 101 – 105. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105101>.
55. Bu D.P. et al. Identification and characterization of microRNA sequences from bovine mammary epithelial cells // *J. Dairy Sci.* 2015. Vol. 98. № 3. P. 1696 – 705. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8217>.
56. Bourdon C. et al. RumimiR: A detailed microRNA database focused on ruminant species // *Database.* 2019. baz099. <https://10.1093/database/baz099>.
57. Li Z. et al. Expression profiles of microRNAs from lactating and non-lactating bovine mammary glands and identification of microRNA related to lactation // *BMC Genomics.* 2012b. Vol. 13. P. 731. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-731>.
58. Shen B., Zhang L., Lian C. Deep Sequencing and Screening of Differentially Expressed MicroRNAs Related to Milk Fat Metabolism in Bovine Primary Mammary Epithelial Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. P. 200. <https://doi.org/10.3390/ijms17020200>.
59. Li R. et al. Transcriptome microRNA profiling of bovine mammary glands infected with *Staphylococcus aureus* // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 4997 – 5013. <https://doi.org/10.3390/ijms16034997>.
60. Cui X. et al. Comprehensive MicroRNA Expression Profile of the Mammary Gland in Lactating Dairy Cows With Extremely Different Milk Protein and Fat Percentages // *Front Genet.* 2020. Vol. 3. № 11. P. 548268. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.548268>.
61. Bonci D. et al. The miR-15a-miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 1271 – 1277. <https://doi.org/10.1038/nm.1880>.
62. Bandi N. et al. miR-15a and miR-16 are implicated in cell cycle regulation in a Rb-dependent manner and are frequently deleted or downregulated in non-small cell lung cancer // *Cancer Res.* 2009. № 69. P. 5553 – 5559. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4277>.
63. Cimmino A. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005. Vol. 102. P. 13944 – 13949. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506654102>.
64. Aqeilan R.I., Calin G.A., Croce C.M. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives // *Cell Death Differ.* 2010. Vol. 17. P. 215 – 220. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.69>.
65. Li H.M., Wang C.M., Li Q.Z., Gao X.J. MiR-15a decreases bovine mammary epithelial cell viability and lactation and regulates growth hormone receptor expression // *Molecules.* 2012a. Vol. 17. P. 12037 – 12048. <https://doi.org/10.3390/molecules171012037>.
66. Cui X. et al. Transcriptional profiling of mammary gland in Holstein cows with extremely different milk protein and fat percentage using RNA sequencing // *BMC Genomics.* 2014. Vol. 15. P. 226. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-226>.
67. Billa P.A. et al. Deep RNA-Seq reveals miRNome differences in mammary tissue of lactating Holstein and Montbéliarde cows // *BMC Genomics.* 2019. Vol. 20. P. 621. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5987-4>.
68. Laplante M., Sabatini D.M. An emerging role of mTOR in lipid biosynthesis // *Curr. Biol.* 2009. Vol. 19. P. 1046 – 1052. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.09.058>.
69. Melnik B.C., Schmitz G. MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 31. № 4. P. 427 – 442. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.003>.
70. Wang J. et al. MicroRNA-152 regulates DNA methyltransferase 1 and is involved in the development and lactation of mammary glands in dairy cows // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. 101358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101358>.
71. Do D.N. et al. MicroRNA roles in signalling during lactation: an insight from differential expression, time course and pathway analyses of deep sequence data // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44605. <https://doi.org/10.1038/srep44605>.

72. Pan W. et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1 // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 6773 – 81. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904060>.
73. Wagschal A. et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis // *Nat Med.* 2015. Vol. 21. P. 1290 – 7. <https://doi.org/10.1038/nm.3980>.
74. Golan-Gerstl R. et al. Characterization and biological function of milk-derived microRNAs // *Mol. Nutr. Food Res.* 2017. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700009>.
75. Chen Z. et al. MicroRNA-145 regulates immune cytokines via targeting FSCN1 in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in dairy cows // *Reprod. Domest. Anim.* 2019. Vol. 54. № 6. P. 882 – 891. <https://doi.org/10.1111/rda.13438>.
76. Braud M. et al. Genome-wide microRNA binding site variation between extinct wild aurochs and modern cattle identifies candidate microRNA regulated domestication genes // *Front Genet.* 2017. Vol. 8. № 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00003>.
77. Xiao C. et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb // *Cell.* 2007. Vol. 131. P. 146 – 159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.021>.
78. Okuyama K. et al. MicroRNA-126-mediated control of cell fate in B-cell myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. Vol. 110. P. 13410 – 13415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1220710110>.
79. Williams A.E. et al. Role of miRNA-146a in the regulation of the innate immune response and cancer // *Biochem Soc Trans.* 2008. Vol. 36. P. 1211 – 1215. <https://doi.org/10.1042/BST0361211>.
80. Weber J.A. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids // *Clin Chem.* 2010. Vol. 56. P. 1733 – 1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>.
81. Sun J. et al. MicroRNA expression profiles of bovine milk exosomes in response to *Staphylococcus aureus* infection // *BMC Genomics.* 2015. Vol. 16. № 16. P. 806. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2044-9>.
82. Wu H. et al. miRNA Profiling of naïve, effector and memory CD8 T cells // *PLoS ONE.* 2007. Vol. 2: e1020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001020.241>.
83. Lai Y.C. et al. Inflammation-related microRNA expression level in the bovine milk is affected by mastitis // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. P. 0177 – 182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177182>.
84. Lai Y.C. et al. Bovine milk transcriptome analysis reveals microRNAs and RNU2 involved in mastitis // *FEBS J.* 2020. Vol. 287. № 9. P. 1899 – 1918. <https://doi.org/10.1111/febs.15114>.
85. Li R. et al. Comparative analysis of the miRNome of bovine milk fat, whey and cells // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. e0154129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154129>.
86. Fang L. et al. Genome-Wide Transcriptional and Post-transcriptional Regulation of Innate Immune and Defense Responses of Bovine Mammary Gland to *Staphylococcus aureus* // *Front Cell Infect Microbiol.* 2016. Vol. 6. P. 193. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00193>.
87. Naeem A. et al. Bioinformatics analysis of microRNA and putative target genes in bovine mammary tissue infected with *Streptococcus uberis* // *J. Dairy Sci.* 2012. № 95. – P. 6397 – 408. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5173>.
88. Lawless N. et al. MicroRNA regulation of bovine monocyte inflammatory and metabolic networks in an in vivo infection model // *G3 (Bethesda).* 2014. Vol. 4. P. 957 – 71. <https://doi.org/10.1534/g3.113.009936>.
89. Ngo S., Moloney S., Xiaoling L. Distinct MicroRNA signatures for mastitis measured in milk following natural exposure in dairy herds // *Int. J. Anim. Sci.* 2017. Vol. 1. P. 1001. <https://doi.org/10.36876/ijas.1001>.
90. Wang X. et al. Integrative Analysis of miRNA and mRNA Expression Profiles in Mammary Glands of Holstein Cows Artificially Infected with *Staphylococcus Aureus* // *Pathogens.* 2021. Vol. 10. P. 506.
91. Luoreng Z.M. et al. Comparison of microRNA Profiles between Bovine Mammary Glands Infected with *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* // *Int. J. Biol. Sci.* 2018. Vol. 11. № 14 (1). P. 87 – 99. <https://doi.org/10.7150/ijbs.22498>.
92. Wang X.P. et al. Expression patterns of miR-146a and miR-146b in mastitis infected dairy cattle // *Molecular and cellular probes.* 2016. Vol. 30. № 5. P. 342 – 344. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.08.004>.
93. Wang Z.C. et al. MiR-451 Inhibits synovial fibroblasts proliferation and inflammatory cytokines secretion in rheumatoid arthritis through mediating P38MAPK signaling pathway // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8. P. 14562.
94. Chen S. et al. Enhancer of Zeste Homolog 2 Is a Negative Regulator of Mitochondria-Mediated Innate Immune Responses // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191. P. 2614 – 2623. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203143>.
95. Lawless N. et al. Next generation sequencing reveals the expression of a unique miRNA profile in response to a gram-positive bacterial infection // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. e57543.
96. Wang H. et al. MiR-145 regulates lipogenesis in goat mammary cells via targeting INSIG1 and epigenetic regulation of lipid-related genes // *J. Cell. Physiol.* 2017. Vol. 232. P. 1030–1040. <https://doi.org/10.1002/jcp.25499>.

УДК 612.11/.12:636.22/.28

Минеральный профиль мышечной ткани бройлеров: биохимическая характеристика и вклад в физиологические потребности человека

Лахонин П. Д.

ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,
Московская обл., Россия

Аннотация. Мясо бройлеров занимает особое место в рационе человека благодаря сочетанию высокой пищевой ценности и диетических свойств: оно отличается легкоусвояемым полноценным белком, низким содержанием жира и холестерина. В мышечной ткани бройлеров макро- и микроэлементы представлены как в составе металлоферментов и металлопротеинов, так и в виде свободных ионов, что обеспечивает водно-солевой баланс, участие в энергетическом обмене и антиоксидантной защите. Натрий/калий поддерживают градиент Na^+/K^+ -АТФазы; магний участвует в более чем 300 ферментативных реакциях как кофактор Mg-АТФ; фосфор необходим для энергетического обмена; железо (60–70% гемовое) доминирует в миоглобине, обеспечивая хранение кислорода; медь входит в состав Cu/Zn-SOD и церулоплазмина; цинк связан с МТ-белками; хром усиливает чувствительность к инсулину; марганец является кофактором марганец-супероксиддисмутазы. Физиологическая значимость указанных элементов обуславливает целесообразность их количественного определения в мясе бройлеров для оценки покрытия суточных норм потребления человека. Цель работы – анализ макро- и микроэлементов мяса бройлеров и обобщение их роли в питании человека. Результаты показывают насыщенный минеральный профиль с эссенциальными элементами. Порция 300 г в сутки полноценно покрывает потребности в фосфоре, калии, железе, цинке, меди, селене и хrome, обеспечивая профилактику анемии и иммунодефицита, тогда как магний, натрий и кальций требуют дополнения рациона.

Ключевые слова: микроэлементы, макроэлементы, бройлеры, мясо, физиологическая потребность.

Для цитирования: Лахонин П.Д. Минеральный профиль мышечной ткани бройлеров: биохимическая характеристика и вклад в физиологические потребности человека // Успехи наук о животных. 2026. № 1. С. 75–86. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.005

Mineral profile of broiler muscle tissue: biochemical characterization and contribution to human physiological needs

P. D. Lakhonin

L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry
Moscow Region, Russia

Abstract. Broiler meat occupies a special place in the human diet due to the combination of high nutritional value and dietary properties: it is distinguished by easily digestible complete protein, low fat and cholesterol content. In broiler muscle tissue, macro- and microelements are presented both in the composition of metalloenzymes and metalloproteins, and in the form of free ions, which ensures water-salt balance, participation in energy metabolism and antioxidant protection. Sodium/potassium maintain the Na^+/K^+ -ATPase gradient; magnesium is involved in more than 300 enzymatic reactions as a Mg-ATP cofactor; phosphorus is essential for energy metabolism; iron (60-70% heme) dominates in myoglobin, providing oxygen storage; copper is a part of Cu/Zn-SOD and ceruloplasmin; zinc is associated with MT proteins; chromium enhances insulin sensitivity; Manganese is a cofactor for manganese superoxide dismutase. The physiological significance of these elements makes it advisable to quantify them in broiler meat to assess the human daily intake requirements. The aim of this study was to analyze the macro- and micronutrients of broiler meat and summarize their role in human nutrition. The results demonstrate a rich mineral profile with essential elements. A 300 g serving per day fully covers the requirements for phosphorus, potassium, iron, zinc, copper, selenium, and chromium, helping to prevent anemia and immunodeficiency, while magnesium, sodium, and calcium require dietary supplementation.

Keywords: microelements, macroelements, broilers, meat, physiological needs

For citation: Lakhonin PD. Mineral profile of broiler muscle tissue: biochemical characterization and contribution to human physiological needs. Ernst Journal of Animal Science. 2026. 4: 75–86. Russian. doi: 10.25687/3034-493X.2026.6.1.005

Введение. Глобальная демографическая динамика характеризуется устойчивым ростом населения: к 2050 году прогнозируется его увеличение до 9,7 млрд человек, то есть с приростом 2 млрд по сравнению с текущими показателями. Данный тренд усиливает потребность в продовольственных ресурсах. Так, среди отраслей сельского хозяйства именно птицеводство демонстрирует наибольшую адаптивность к изменяющимся внешним условиям. Его вклад в белковое обеспечение растёт за счёт сокращённых производственных циклов и наивысшей экономической эффективности [1].

Птицеводческая отрасль преимущественно ориентирована на производство мяса бройлерных цыплят для удовлетворения рыночного спроса на мясную продукцию. Указанная специализация обусловлена глобальным демографическим ростом и сопутствующим увеличением потребности в источниках животного белка [2].

Значительная доля конкурентоспособной российской продукции реализуется на внешних рынках за счёт устойчивого роста экспорта, обусловленного диверсификацией ассортимента поставляемой продукции и географии сбыта, отсутствием эпизоотий, государственной поддержкой и техническим перевооружением производственных объектов. В период 2019–2024 гг. объём экспорта мяса птицы из РФ удвоился в натуральном выражении и вырос в 2,5 раза в стоимостном (до 427,1 тыс. т на сумму 820,8 млн долл. США), при этом ключевыми импортерами остаются КНР, Саудовская Аравия и Республика Казахстан [3].

Мясо птицы является высокопитательным диетическим продуктом с сбалансированной энергетической ценностью и умеренной калорийностью, высоким содержанием полноценных белков при сниженной доле коллагена и повышенной биодоступностью, а также преобладанием ненасыщенных жирных кислот, преимущественно локализованных в подкожной жировой ткани. Кроме того, оно характеризуется высоким уровнем витаминов группы В, включая тиамин (В1), пиридоксин (В6) и пантотеновую кислоту (В5) [4].

Куриное мясо превосходит другие виды мяса по содержанию белка при одновременном ограничении жиров до 10%. Белок данного мяса обеспечивает 92% незаменимых аминокислот, превышая аналогичные показатели для свинины (88%), баранины и говядины (73%). Куриная грудка («белое мясо») характеризуется минимальным содержанием холестерина среди мясных продуктов, уступая лишь рыбным источникам [5].

Продукты птицеводства помимо полноценного белка содержат значительные количества макроэлементов (Na, K, Mg, Ca, P), а также ряд микроэлементов (Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn), обеспечивающих нормальную метаболическую активность, гомеостатический баланс и иммунную компетентность организма. В белом мясе птицы по сравнению с красным мясом (за исключением свинины) наблюдается повышенное содержание кальция, магния, фосфора и натрия при сопоставимом уровне железа со свининой [6, 7].

Например, кальций выступает ключевым макроэлементом, обеспечивающим не только минерализацию костной ткани, но и нервно-мышечную возбудимость, регуляцию кардиоритмогенности, иммунную компетентность и ряд других фундаментальных физиологических процессов [8].

Фосфор интегрирован в структуру нуклеиновых кислот, высокоэнергетических соединений (АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ), фосфолипидов и биомембран, играя ключевую роль в энергетическом метаболизме, внутриклеточной сигнализации и кислотно-щелочном гомеостазе [9].

Медь, изменяя валентность, выступает переносчиком электронов, обеспечивая поддержание клеточного редокс-гомеостаза, участие в митохондриальном дыхании, а также биосинтезе меланина, коллагена и нейротрансмиттеров [10].

Качественная продукция птицеводства отличается доступной рыночной ценой для потребителей, несмотря на существующую переменчивость производственной себестоимости [11].

Таким образом целью обзорной статьи является анализ макро- и микроэлементов, входящих в состав мяса бройлеров, а также обобщения их роли в питании человека на основе литературных данных и экспериментальных исследований.

Формы макро- и микроэлементов в мышечной ткани. В биологических тканях макроэлементы и микроэлементы существуют как в составе биологических молекул (ферментативные комплексы, металлопротеины, нуклеотиды, липидные структуры), так и в свободной ионной форме (K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} и др.), поддерживая ионный гомеостаз, осмотическое равновесие и кофакторную функцию ферментов [12].

Макроэлементы. В мышечной ткани характерно градиентное распределение щелочно-земельных металлов K^+ и Na^+ по компартментам клетки, поддерживаемое Na^+/K^+ -АТФазой. Ионы калия (K^+) преобладают в цитоплазматической фракции в свободной гидратированной форме и слабых комплексах с фосфатами органических соединений, образуя эквивалент KCl , в то время как ионы натрия (Na^+) и Cl^- концентрируются во внеклеточной жидкости, формируя диссоциированную $NaCl$ -соль [13].

Внутриклеточная концентрация магния превышает внеклеточную в 10 раз. Внутри клетки он преимущественно аккумулируется в митохондриях, где участвует в фосфорилировании АДФ (аденозиндифосфата) до АТФ (аденозинтрифосфата) с использованием неорганического фосфата. В форме Mg -АТФ-комплекса он обеспечивает биологически активное состояние АТФ для энергетического метаболизма [14].

Фосфор содержится в метаболитах, включая структурные фосфолипиды клеточных мембран и нуклеиновые кислоты. Клеточные мембраны преимущественно формируются фосфолипидами – фосфатидилхолином и фосфатидилэтаноламином. Фосфокреатин выступает ключевым энергетическим резервом в тканях с повышенными метаболическими требованиями [15].

Микроэлементы. В мышечной ткани железо (Fe) представлено преимущественно в форме гема. Гемовое железо Fe^{2+} в основном содержится в миоглобине, выполняющем функцию внутриклеточного депо и транспорта кислорода. Длительное воздействие кислорода и других окислителей приводит к окислению миоглобина с образованием формы пигмента – метмиоглобина, в котором железо из Fe^{2+} становится Fe^{3+} [16].

Медь (Cu) входит в состав металлоферментов: церулоплазмينا, супероксиддисмутазы, тирозиназы, цитохромоксидазы, дофамин- β -гидроксилазы и лизилоксидазы [17].

В биологических системах марганец преимущественно представлен ионами Mn^{2+} или комплексами с белковыми молекулами, полинуклеотидами и аминокислотами, интегрированными в структуру металлоферментов – аргиназы, холинэстеразы, пируваткарбоксилазы и аналогичных Mn -зависимых катализаторов метаболических процессов [18].

Установлено, что наиболее физиологически активной формой $Cr(III)$ выступает хроммодулин, усиливающий инсулиновую сигнализацию и модулирующий углеводный обмен путем повышения чувствительности рецепторов к инсулину и оптимизации глюкозного гомеостаза [19].

В скелетных мышцах содержится существенная доля цинка, преимущественно в связанном состоянии с альбумином и α_2 -микроглобулином. Остальная часть цинка образует комплексы с аминокислотами (цистеином, гистидином) и анионами органических кислот [20].

Селен встроен в структуру более 30 биологически активных молекул. Большая его часть приходится на обменный пул в виде селенита, селеноводорода и производных соединений. Кроме того, селен входит в состав свыше 100 белков, среди которых селеноцистеин, который выполняет ключевую функцию в окислительно-восстановительных процессах, обеспечивая антиоксидантную защиту и метаболическую регуляцию [21].

Физиологическая роль макро- и микроэлементов в организме. Натрий представляет собой преобладающий катион внеклеточной жидкости, совместно с сопутствующими анионами формируя около 90% её осмоляльности [22]. Внеклеточная жидкость, составляющая около 1/3 от общего объёма жидкостей организма, содержит примерно 144 мОсм/л натрия. Остальная ее часть локализована во внутриклеточной жидкости, где концентрация натрия существенно ниже — около 10 мОсм/л [23]. Поддержание баланса воды и натрия необходимо для работы клеток, поскольку их мембраны плохо пропускают растворённые вещества. Вода перетекает осмосом из области меньшей концентрации солей (где её больше) в область большей концентрации, чтобы выровнять осмоляльность между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями [24]. Таким образом, натрий необходим для поддержания электролитного и водного баланса (водно-минеральная регуляция).

Калий является доминирующим внутриклеточным катионом, обеспечивающим поддержание мембранного потенциала, биоэлектрическую возбудимость нервных и мышечных клеток, а также кислотно-щелочной гомеостаз. Его распределение регулируется энергозависимым клеточным поглощением калия с параллельным вытеснением натрия за счёт Na^+/K^+ -АТФазы. Концентрация калия во внеклеточной жидкости строго поддерживается на уровне 3,5–5,5 ммоль/л (137–215 мг/л), а общий запас элемента коррелирует с мышечной массой организма [25].

Магний (Mg^{2+}) занимает второе место по распространённости среди внутриклеточных катионов после калия и четвёртое среди всех элементов организма человека, а его общее содержание в организме составляет примерно 20-28 г. Более 99% Mg^{2+} локализовано во внутриклеточном компартменте, преимущественно (50-65%) в костной ткани, где совместно с Ca^{2+} и P он обеспечивает минерализацию скелета. 34-39% приходится на мышечную и мягкие ткани и лишь 1-2% — на внеклеточные жидкости и кровотоки [26]. Магний (Mg^{2+}) выступает ключевым кофактором более 600 ферментативных реакций, регулируя клеточный цикл, дифференцировку и апоптоз. Он обеспечивает структурную стабильность нуклеиновых кислот, формируя комплексы с отрицательно заряженными фосфатными группами [27].

Кальций является наиболее распространённым минеральным элементом в организме человека, где более 99% его запасов (1,2–1,4 кг) локализовано в костях и зубах. Менее 1% представлено внеклеточным сывороточным кальцием, присутствующим также в минимальных количествах во всех тканях. Установлено участие кальция в вазоконстрикции/дилатации, мышечной сократимости, нервной проводимости, внутриклеточной сигнализации и гормональной секреции, причём любое нарушение сывороточного уровня влияет на указанные функции, включая повышенный судорожный риск при гипокальциемии за счёт изменений нервной возбудимости и сигнальных каскадов [28].

Фосфор поступает в организм с пищей преимущественно в форме неорганических фосфатов (P_i , H_2PO_4^- или HPO_4^{2-}) либо в составе органических соединений. Он эссенциален для млекопитающих в минерализации костей, клеточном метаболизме (через фосфорилирование и энергетические носители), формировании фосфолипидных мембран и скелетных структур, синтезе белков и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), а также оксигенотранспорте посредством 2,3-дифосфоглицерата. Постоянные реакции

фосфорилирования/дефосфорилирования обеспечивают динамический контроль внутри- и внеклеточного фосфорного гомеостаза [29].

Микроэлементы. Хром (Cr) представляет собой эссенциальный микроэлемент, модулирующий активность инсулина. Многолетние исследования подтверждают его роль в снижении инсулинорезистентности и профилактике сахарного диабета 2 типа, а также связанных сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Хром (Cr^{3+}), выступая кофактором инсулина, преобразует его активность, усиливая транспорт глюкозы в клетки для энергетического метаболизма. Он также участвует в регуляции углеводного и липидного обмена, кроме того, проявляет антиоксидантные свойства, нейтрализуя реактивные формы кислорода и предотвращая окислительный стресс [31].

Марганец интегрирован в структуру металлоферментов, функционирующих как лигазы, изомеразы, оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы и лиазы [32]. Он также является компонентом ключевых ферментов – пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксилазы, глутаминсинтетазы, аргиназы и супероксиддисмутазы (MnSOD) [33]. Дефицит марганца, необходимого для множества ферментативных реакций, ассоциирован с нарушением репродуктивной функции, дефектами остеогенеза, врожденными аномалиями, ретардацией роста, а также дисфункцией липидного, белкового и углеводного метаболизма [34]. Низкие концентрации марганца в крови ассоциированы с рядом патологий, включая эпилепсию, синдром Дауна, остеопороз и болезнь Пертеса, хотя причинно-следственная роль дефицита марганца в их патогенезе остаётся неустановленной [35].

Железо (Fe) также выступает эссенциальным кофактором множества биохимических реакций. Помимо ключевой роли в гематопозе через синтез гемоглобина и оксигенотранспорт, оно необходимо для митохондриального энергетического метаболизма, репликации ДНК, иммунокомпетентности и модуляции окислительного стресса. Организм строго регулирует железо для обеспечения физиологических нужд при минимизации токсичности, однако дисбаланс гомеостаза (дефицит/избыток) провоцирует серьёзные патологии; дефицит железа остаётся глобально преобладающим нутриентным нарушением, затрагивающим примерно 1,62 млрд. человек [36].

Медь (Cu) в организме человека содержится в количестве 100–200 мг преимущественно в составе металлопротеинов (церулоплазмин, супероксиддисмутаза). Основная её аккумуляция локализована в костях, мышцах, мозге, сердце, печени и почках. Изменяя валентность, Cu обеспечивает электронный транспорт, поддерживая клеточный редокс-гомеостаз, митохондриальное дыхание и биосинтез меланина, коллагена, нейротрансмиттеров. Дефицит меди провоцирует кардиомиопатию с митохондриальной гипертрофией/фрагментацией, нарушая метаболизм железа из-за снижения активности церулоплазмينا — Cu-зависимого фермента, окисляющего Fe^{2+} до Fe^{3+} для трансферриновой транспортировки, что приводит к тканевому железодефициту при системной анемии [37].

Цинк (Zn^{2+}) классифицируется как микроэлемент, второй по распространённости в организме человека после железа. Он реализует регуляторные, структурные и каталитические функции, входя в состав свыше 2500 белков, включая ферменты и факторы транскрипции [38]. Около 10% человеческого протеома ассоциировано с ионами Zn^{2+} , которые обеспечивают регуляцию генной экспрессии, метаболизм ДНК, стабильность хроматина, клеточную пролиферацию и апоптоз, иммунокомпетентность, когнитивные функции и антиоксидантную защиту [39]. Цинк дополнительно регулирует внутриклеточную сигнализацию и критически важен для синаптической передачи в ЦНС. Основная его функция — поддержка иммунитета, поэтому дефицит Zn повышает восприимчивость к инфекциям [40].

Селен играет ключевую роль в функционировании глутатионпероксидазы, йодтирониндейодиназ и тиоредоксинредуктазы. При дефиците селена наблюдается снижение активности глутатионпероксидазы-1 и уменьшение её уровня в сыворотке крови, служащее биомаркером селенового статуса организма. Недостаточность данного фермента ослабляет антиоксидантную защиту от окислительного стресса, а активность глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы влияет на биосинтез других эндогенных антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, дефицит селена которого приводит к системному снижению антиоксидантного потенциала [41,42].

Содержание микроэлементов в мясе бройлеров. Микроэлементный состав мяса цыплят-бройлеров представлен в исследовании, проведённом на птицефабрике КФХ «Красное подворье» (Белгородская область) с использованием кросса «Росс 308». Птицу выращивали до 38-суточного возраста в клеточных батареях (по 25 голов в ячейке). Контрольная группа получала стандартный рацион: стартовый комбикорм ПК-5-0, ростовой ПК-2-0 и финишный ПК-3. Пробы мышечной ткани отбирали на 14, 21 и 38 сутки. Анализ содержания железа, меди, цинка и марганца осуществляли атомно-абсорбционной спектрометрией на спектрофотометре SHIMADZU AA-6300 после минерализации методом мокрого озоления в микроволновой системе MARS-5 при повышенном давлении. Результаты представлены в таблице 1 [43].

Таблица 1. Микроэлементный состав мышечной ткани бройлеров «Росс 308» [43]

Показатель мг/кг	Мышечная ткань	Возраст		
		14 сут.	21 сут.	38 сут.
Железо, мг/кг	Грудка	38,5±2,98	36,2±2,87	35,2±2,60
Медь, мг/кг		1,0±0,11	1,5±0,11	1,5±0,12
Цинк, мг/кг		6,2±0,49	4,5±0,43	5,8±0,12
Марганец, мг/кг		0,3±0,03	0,3±0,01	0,3±0,04
Железо, мг/кг	Бедро	34,3±2,71	36,2±3,20	36,5±2,41
Медь, мг/кг		1,2±0,16	1,3±0,09	1,4±0,10
Цинк, мг/кг		7,9±0,59	6,9±0,67	6,8±0,74
Марганец, мг/кг		0,2±0,02	0,3±0,01	0,3±0,02
Железо, мг/кг	Голень	38,6±2,68	38,7±2,98	44,2±4,29
Медь, мг/кг		1,1±0,08	1,3±0,18	1,3±0,12
Цинк, мг/кг		7,6±0,59	8,2±0,78	8,5±0,58
Марганец, мг/кг		0,2±0,02	0,3±0,02	0,3±0,03

Анализ данных свидетельствует о стабильности содержания микроэлементов в мышечных тканях на протяжении всего периода выращивания. Содержание железа находилось в пределах 34,3–44,2 мг/кг, демонстрируя тенденцию к росту в голених (до 44,2±4,29 мг/кг к 38 суткам). Медь оставалась относительно постоянной (1,0–1,5 мг/кг) во всех анатомических зонах с максимальными значениями в бедрах к убойному возрасту (1,4±0,10 мг/кг). Цинк характеризовался более выраженной вариабельностью: минимальные концентрации наблюдались в грудной мускулатуре на 21 сутки (4,5±0,43 мг/кг), максимальные – в голених к 38 суткам (8,5±0,58 мг/кг). Марганец поддерживал низкий, но стабильный уровень (0,2–0,3 мг/кг) независимо от возраста и локализации, что типично для мышечной ткани птицы. Таким образом, микроэлементный профиль мышечной ткани бройлеров кросса «Росс 308» характеризуется стабильным содержанием железа (34–44 мг/кг), меди (1,0–1,5 мг/кг) и марганца (0,2–0,3 мг/кг) с выраженной динамикой цинка (4,5–8,5 мг/кг).

В рамках другого эксперимента исследователи Северо-Восточного сельскохозяйственного университета (г. Ачэн, координаты: 126°38' в.д., 45°45' с.ш.)

изучалось влияние систем содержания на микроэлементный профиль мяса 500 цыплят-бройлеров кросса Sanhuang (Китай). Птицу равномерно распределили на две системы выращивания – клеточную и пастбищную с 10 повторностями по 25 голов. На 63 сутки был произведён промышленный убой, где из каждой группы случайным образом выбрали по 20 бройлеров. После забоя и 24-часового охлаждения при температуре от 0 до 4°C мышечную ткань грудки и бедра (20 г) подвергли анализу. Измерение количества микроэлементов осуществляли методом ICP-MS на приборе Agilent 7500a с предварительной минерализацией проб (0,5 г) в 65% HNO₃ (5 мл) в закрытой микроволновой системе MARSX (SEM, США) при термоконтролируемом режиме. Результаты представлены в таблице 2 [44].

Таблица 2. Количество микроэлементов в мясе бройлеров Sanhuang при клеточном и пастбищном содержании [44]

Показатель	Мышечная ткань	Клеточное содержание		Пастбищное содержание	
		Значение	SD	Значение	SD
Цинк, мг/кг	Грудка	6,1964	0,7372	6,0765	0,1482
Медь, мг/кг		0,6461	0,2108	0,4456	0,0350
Селен, мг/кг		0,0864	0,0013	0,0894	0,0026
Марганец, мг/кг		0,1389	0,0037	0,1439	0,0139
Железо, мг/кг		7,185	7,1845	6,2020	0,3214
Хром, мг/кг		0,1796	0,0172	0,1866	0,0069
Цинк, мг/кг	Бедро	19,030	0,2920	20,2700	1,3575
Медь, мг/кг		0,7405	0,0966	0,8377	0,0680
Селен, мг/кг		0,1061	0,0032	0,1105	0,0042
Марганец, мг/кг		0,1899	0,0039	0,2326	0,0054
Железо, мг/кг		10,5550	0,3430	14,8600	1,6278
Хром, мг/кг		0,1905	0,0043	0,2205	0,0166

Данные свидетельствуют о различиях микроэлементного профиля в зависимости от технологии выращивания. В мышечной ткани грудки при клеточном содержании преобладают железо (7,18 мг/кг) и цинк (6,20 мг/кг), медь составляет 0,65 мг/кг. При пастбищном содержании были определены аналогичные показатели: железо 6,20 мг/кг, цинк 6,08 мг/кг, медь снижена до 0,45 мг/кг. Бедренная мускулатура характеризуется значительно более высокими концентрациями всех микроэлементов. При клеточном содержании: цинк 19,03 мг/кг, железо 10,56 мг/кг, медь 0,74 мг/кг. Пастбищное содержание повышает уровни микроэлементов: цинк до 20,27 мг/кг, железо до 14,86 мг/кг, медь до 0,84 мг/кг, марганец – 0,233 мг/кг. Пастбищное содержание бройлеров обеспечивает более высокое накопление микроэлементов в бедренной мускулатуре, тогда как в грудке различия минимальны. Это указывает на преимущество пастбищного содержания для повышения минеральной ценности мяса.

В ещё одном эксперименте участвовали 50 однодневных цыплят-бройлеров кросса Росс 308 (Aviagen, Краков, Малопольское воеводство, Польша). Птицу кормили трёхфазным рационом: стартовым (0–21 сут), ростовым (22–35 сут) и откормочным (36–42 сут). В этом исследовании анализировали макро- и микроэлементный состав грудных и ножных мышц. Образцы большой и малой грудных мышц замораживали при -18 °C с последующим хранением до химического анализа. Содержание Ca, Mg, Fe, Zn, Cu измеряли пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией (FAAS, Unicam 939/959AA-6300, Shimadzu Corp., Япония) по польскому стандарту PN-EN ISO 6869 (n=3). Пробоподготовка включала сушку при 65°C (24 ч) и 105°C (24 ч), минерализацию в муфельной печи (450°C, 12 ч, H₂O₂ как окислитель), растворение золы в 1 M HNO₃. Общий фосфор определяли колориметрически

на спектрофотометре Helios Alpha UV-vis (Unicam, Великобритания). Результаты анализа представлены в таблице 3 [45].

Таблица 3. Микро- / макроэлементный состав мышечной ткани цыплят-бройлеров кросса Росс 308 в возрасте 42 дня [45]

Показатель	Мышечная ткань	Значение
Кальций, мг/кг	Грудка	280,2
Фосфор, мг/кг		2400,01
Магний, мг/кг		164,3
Железо, мг/кг		4,73
Цинк, мг/кг		4,96
Медь, мг/кг		0,45
Кальций, мг/кг		Бедро
Фосфор, мг/кг	1941,2	
Магний, мг/кг	211,1	
Железо, мг/кг	6,47	
Цинк, мг/кг	15,2	
Медь, мг/кг	0,78	

Из данной таблицы мы видим, что грудная мышечная ткань характеризуется высоким содержанием фосфора (2400,01 мг/кг) и кальция (280,2 мг/кг), магний составил 164,3 мг/кг. Среди микроэлементов преобладает железо (4,73 мг/кг) и цинк (4,96 мг/кг), медь — 0,45 мг/кг. Мышечная ткань бедра отличается повышенным уровнем фосфора (1941,2 мг/кг) и магния (211,1 мг/кг), кальций снижен до 80,7 мг/кг. Железо достигло 6,47 мг/кг, цинк существенно выше — 15,2 мг/кг, медь — 0,78 мг/кг. Минеральный профиль мышечной ткани бройлеров кросса Росс 308 демонстрирует анатомическую специфику: грудное мясо аккумулирует в большем количестве таких элементов, как кальций и фосфор, а бедренное — цинк и железо.

Следующий эксперимент проведён на 28 цыплятах-бройлерах кросса Росс-308 (инкубатор Złotoryja, Польша). Птице вволю скармливали стандартные изоэнергетические и изопротеиновые рационы: стартовый (1–10 сут.), ростовой (11–25 сут.) и финишный (26–43 сут.) на основе пшеницы, кукурузы и соевых жмыхов. Убой осуществили на 43 сутки. Фарш замораживали (-18 °С, 12 ч) с последующей лиофилизацией (Edwards Modulyo, -55 °С, 48-72 ч) до постоянной массы и измельчением (WŻ-1, Польша). Для пробоподготовки навески сублимированного мяса (0,3 г для Ca, Mg, K, Na; 1,0 г для Cu, Mn, Zn, Fe) минерализовали смесью $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}_2$ (2:3) в микроволновой системе MarsXpress (190-195 °С), доводили до 50 мл водой. При анализе макро- (K, Na, Ca, Mg) и микроэлементы (Zn, Fe, Mn, Cu) определяли пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией (AA 240FS, Varian) по методикам AOAC (Association of Official Analytical Chemists); фосфор — спектрофотометрией с ванадомолибдатом аммония (Specol 11, 470 нм) после минерализации $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ (MarsX9). Результаты выражены в мг/кг сухой массы и представлены в таблице 4 [46].

Таблица 4. Содержание макро- и микроэлементов в грудке и бедре 43-дневного бройлера кросса Росс-308 [46]

Показатель	Мышечная ткань	Значение
Фосфор, мг/кг	Грудка	8273,0
Натрий, мг/кг		2927,0
Кальций, мг/кг		198,0
Калий, мг/кг		8482,0
Магний, мг/кг		958,0
Железо, мг/кг		85,1
Цинк, мг/кг		28,1
Медь, мг/кг		11,1
Марганец, мг/кг		1,9
Фосфор, мг/кг		Бедро
Натрий, мг/кг	3356,0	
Кальций, мг/кг	320,0	
Калий, мг/кг	6004,0	
Магний, мг/кг	844,0	
Железо, мг/кг	73,6	
Цинк, мг/кг	50,9	
Медь, мг/кг	8,0	
Марганец, мг/кг	1,5	

Мясо грудки характеризуется высоким уровнем фосфора (8273,0 мг/кг) и калия (8482,0 мг/кг). Натрий составил 2927,0 мг/кг, магний — 958,0 мг/кг, кальций — 198,0 мг/кг. Среди микроэлементов лидирует железо (85,1 мг/кг), затем цинк (28,1 мг/кг), медь (11,1 мг/кг) и марганец (1,9 мг/кг). Бедренное мясо содержит меньше фосфора (6823,0 мг/кг) и калия (6004,0 мг/кг), но больше кальция (320,0 мг/кг) и натрия (3356,0 мг/кг). Магний снижен до 844,0 мг/кг. Железо — 73,6 мг/кг, цинк значительно повышен (50,9 мг/кг), медь — 8,0 мг/кг, марганец — 1,5 мг/кг. Калий и фосфор стабильно выше в грудке, цинк, железо и медь выше в мышечной ткани бедра. Подобная тенденция прослеживается в эксперименте Al-Yasiry A.R. M., et.al. (2017), представленном выше.

Сравнение минеральной ценности бройлерного мяса со средней суточной потребностью взрослого человека в макро- и микронутриентах. Макро- и микроэлементы представляют собой эссенциальные питательные вещества, дефицит которых нарушает метаболизм, гомеостаз и функциональную активность систем организма. Они обеспечивают поддержание осмотического давления и кислотно-щелочного равновесия, нервно-мышечную проводимость, активацию ферментов, биосинтез гемоглобина, гормонов и костной ткани. Недостаток приводит к анемии, остеопорозу, иммуносупрессии и нарушениям в сердечно-сосудистой системе, что определяет их ключевую роль в профилактике патологий [47]. Таким образом, рассмотрим минеральную

питательность мяса бройлеров в соответствии с нормами потребления их человеком (табл. 5).

Таблица 5. Нормы потребления макро- и микронутриентов человеком в сутки и содержание их в мясе бройлеров [48]

Показатель	Среднее содержание в грудке, мг/ 300 г	Среднее содержание в бедре, мг/ 300 г	Показатель	Нормы потребления на голову в сутки		
				Мужчин	Женщин	Детей (до 18 лет)
Кальций	71,7300	60,1050	Кальций, мг	1000	1000	400-1200
Фосфор	1600,9515	1314,63	Фосфор, мг	800	800	300-1200
Магний	168,3450	158,265	Магний, мг	400	400	55 – 400
Калий	2544,6000	1801,2000	Калий, мг	2500	2500	400 – 2500
Натрий	878,1000	1006,8000	Натрий, мг	1300	1300	200 – 1300
Железо	8,3050	8,5191	Железо, мг	10	18	4,0 – 18
Цинк	3,068	6,7320	Цинк, мг	12	12	3,0 – 12
Медь	0,8485	0,7055	Медь, мг	1,0	1,0	0,5 – 1,0
Марганец	0,1862	0,1666	Марганец, мг	2,0	2,0	-
Селен	0,0263	0,0324	Селен, мг	0,07	0,055	0,01 – 0,05
Хром	0,0549	0,0616	Хром, мг	0,05	0,05	0,01- 0,04

Данные таблицы демонстрируют высокую минеральную насыщенность мяса бройлеров при расчете на порцию потребления в 300 г на человека в сутки. Грудка и бедро показывают близкие значения с отличным покрытием суточных норм: фосфор 1315–1601 мг/300 г (165–200% от 800 мг), калий 1801–2545 мг/300 г (72–102% от 2500 мг), железо 8,3–8,5 мг/300 г (46–85% от 10–18 мг), цинк 3,1–6,7 мг/300 г (26–56% от 12 мг), медь 0,71–0,85 мг/300 г (71–85% от 1,0 мг). Селен (0,026–0,032 мг/300 г, 37–58% от 0,055–0,07 мг) и хром (0,055–0,062 мг/300 г, 110–123% от 0,05 мг) также идеально соответствуют норме. Несмотря на анатомические различия мышечной ткани грудки и бедра, возраста птицы, а также кросса, мясо бройлеров стабильно покрывает 50–200% суточной нормы потребления человеком для всех ключевых макро- (P, K, Mg) и микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Se, Cr), подтверждая высокую пищевую ценность продукта для профилактики дефицитов у всех возрастных групп.

Заключение. Несмотря на наблюдаемую неоднородность микроэлементного состава в мясе бройлеров, обусловленную анатомическими особенностями мышечных тканей, кроссом птицы, возрастом убоя и технологией содержания, продукция птицеводства сохраняет высокую минеральную полноценность.

Стоит отметить, что мясо бройлеров наиболее полно отвечает суточным потребностям человека при потреблении 300 г на голову в сутки в фосфоре (165–200%), калии (72–102%), железе (46–85% РСН), цинке (26–56%), меди (71–85%), селене (37–58%) и хrome (110–123%), что делает его отличным источником для профилактики дефицитов этих элементов у взрослых и детей. Частичное покрытие обеспечивает в магнии (40–42% 400 мг) и натрии (67–77%) и наименее полноценно покрывает в кальции – всего 6–7% (60–72 мг/300 г при норме 1000 мг), что требует дополнения другими продуктами питания.

В итоге мясо птицы позиционируется, как стратегический источник минерального гомеостаза, эффективно предотвращающий дефициты, связанные с анемией,

иммуносупрессией и метаболическими нарушениями, особенно в условиях глобального демографического роста и усиления продовольственного спроса.

Таким образом, данный обзор подчеркивает стратегическую роль птицеводства как адаптивного сектора АПК, способного обеспечить минеральный гомеостаз растущего населения при сохранении экономической эффективности.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ 22-16-00024-П.

Литература

1. Bist R.B. et al. Sustainable poultry farming practices: a critical review of current strategies and future prospects // *Poultry Science*. 2024. Vol. 103. № 12. P. 104295.
2. Tona G.O. Current and Future Improvements in Livestock // *Animal husbandry and nutrition*. 2018. Vol. 147.
3. Обзор ВЭД: Мясо птицы: [Электронный ресурс]. М., 2025. URL: https://aemcx.ru/wp-content/uploads/2025/05/obzor-ved_myaso-pticy.pdf (дата обращения 14.02.26).
4. Marangoni F. et al. Role of poultry meat in a balanced diet aimed at maintaining health and wellbeing: an Italian consensus document // *Food & nutrition research*. 2015. Vol. 59. № 1. P. 27606.
5. Ребезов Я.М., Окушанова Э.К., Топурия Г.М. Производство деликатесных продуктов из мяса птицы (патентный поиск) // *Техника. Технологии. Инженерия*. 2016. № 1. С. 77 – 81.
6. Korish M.A., Attia Y.A. Evaluation of heavy metal content in feed, litter, meat, meat products, liver, and table eggs of chickens // *Animals*. 2020. Vol. 10. № 4 P. 727.
7. Kralik G. et al. Quality of chicken meat // *Animal husbandry and nutrition*. 2018. Vol. 63. P. 63 – 94.
8. Lorincz C., Manske S. L., Zernicke R. Bone health: part 1, nutrition // *Sports Health*. 2009. Vol. 1. № 3. P. 253 – 260.
9. Ciosek Ž. et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. № 4. P. 506.
10. Pierson H., Yang H., Lutsenko S. Copper transport and disease: what can we learn from organoids? // *Annual review of nutrition*. 2019. Vol. 39. № 1. P. 75 – 94.
11. Valceschini E. Poultry meat trends and consumer attitudes. 2006.
12. Газетдинов Р.Р., Абдулгафарова Г.Х. Биогенность металлов // *Международный студенческий науч. вестник*. 2022. № 4. С. 4.
13. Кострова М.Г., Мурашев С.В. Влияние солей сильных электролитов на гидратацию и изоэлектрическую точку белков // *Науч. журн. НИУ ИТМО. Сер. «Процессы и аппараты пищевых производств»*. 2014. № 2. С. 17.
14. Liguori S. et al. Role of magnesium in skeletal muscle health and neuromuscular diseases: a scoping review // *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25. № 20. P. 11220.
15. Hinkley J.M., Coen P.M. Muscle phosphorus metabolites in sarcopenia // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12. № 16. P. 15880.
16. Соколова О.Я., Гальцева Е.Ю. Изучение состава мышечной ткани. 2018.
17. Карнаухова И.В., Ширяева О.Ю. Исследование содержания меди и активности медь-зависимой супероксиддисмутазы в организме человека // *Науч. обозрение. Биологические науки*. 2018. № 2. С. 10 – 14.
18. Беслекоева Э.Д., Неелова О.В. Биологическая роль соединений марганца // *Успехи соврем. естествознания*. 2011. № 8. С. 222 – 222.
19. Гиясов К., Аманов Р.У., Мамедова М.Н. Применение соединения хрома в обмене белков, жиров и углеводов // *Вестн. науки и образования*. 2023. № 11 (142)-1. С. 62 – 64.
20. Лебедева С.А. и др. Молекулярные аспекты ранозаживляющего действия цинка как эссенциального микроэлемента // *Микроэлементы в медицине*. 2022. Т. 23. № 1. С. 14.
21. Бубнова Н.В. и др. Биологическая роль селена (обзор литературы) // *Acta Medica Eurasica*. 2023. № 2. С. 114 – 123.
22. Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018. Vol. 315. № 5. P. R945 – R962.
23. Verbalis J.G., Stricker E.M. Neuroendocrine regulation of fluid intake and homeostasis // *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000. P. 317 – 334.
24. Noda M., Matsuda T. Central regulation of body fluid homeostasis // *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2022. Vol. 98. № 7. P. 283 – 324.
25. Frassetto L.A. et al. Potassium // *Advances in Nutrition*. 2023. Vol. 14. № 5. P. 1237 – 1240.

26. Ahmed F., Mohammed A. Magnesium: the forgotten electrolyte—a review on hypomagnesemia // *Medical Sciences*. 2019. Vol. 7. № 4. P. 56.
27. Caspi R. et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases // *Nucleic acids research*. 2016. Vol. 44. № D1. P. D471 – D480.
28. Beto J.A. The role of calcium in human aging // *Clinical nutrition research*. 2015. Vol. 4. № 1. P. 1.
29. Bird R.P., Eskin N.A.M. The emerging role of phosphorus in human health // *Advances in food and nutrition research: Academic Press*, 2021. Vol. 96. P. 27 – 88.
30. Haider A.M. et al. The role of chromium supplementation in cardiovascular risk factors: A comprehensive reviews of putative molecular mechanisms // *Heliyon*. 2023. Vol. 9. № 9.
31. Iskra R., Antonyak H. Chromium in health and longevity // *Trace Elements and Minerals in Health and Longevity*. Cham: Springer International Publishing, 2018. P. 133 – 162.
32. Zhang Y., Zheng J. Bioinformatics of metalloproteins and metalloproteomes // *Molecules*. 2020. Vol. 25. № 15. P. 3366
33. Balachandran R.C. et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity // *J. of Biological Chemistry*. 2020. Vol. 295. № 19. P. 6312 – 6329.
34. Baj J. et al. Consequences of disturbing manganese homeostasis // *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24. № 19. P. 14959.
35. Hailer Y.D., Hailer N.P. Is Legg-Calvé-Perthes disease a local manifestation of a systemic condition? // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2018. Vol. 476. № 5. P. 1055 – 1064.
36. Obeagu E.I. Iron homeostasis and health: understanding its role beyond blood health—a narrative review // *Annals of Medicine and Surgery*. 2025. Vol. 87. № 6. P. 3362 – 3371.
37. Fu Y. et al. The physiological role of copper: Dietary sources, metabolic regulation, and safety concerns // *Clinical Nutrition*. 2025. Vol. 48. P. 161 – 179.
38. Kambe T. et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism // *Physiological reviews*. 2015.
39. Gelbard A. Zinc in cancer therapy revisited // *Isr. Med. Assoc. J.* 2022. Vol. 24. № 4. P. 258 – 262.
40. Chasapis C.T. et al. Recent aspects of the effects of zinc on human health // *Archives of toxicology*. 2020. Vol. 94. № 5. P. 1443 – 1460.
41. Barchielli G., Capperucci A., Tanini D. The role of selenium in pathologies: an updated review // *Antioxidants*. 2022. Vol. 11. № 2. P. 251.
42. Das K.C., Lewis-Molock Y., White C.W. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1997. Vol. 17. № 6. P. 713 – 726.
43. Иванова Н.Н., Шпилов В.В. Микроэлементный состав мышечной ткани цыплят-бройлеров на фоне применения комплексной кормовой добавки // *Вестн. Ульяновской ГСХА*. 2021. № 4 (56). С. 162 – 166.
44. Wei C.B. et al. Trace mineral content of conventional and free-range broiler chickens analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry // *Chemical Engineering Transactions*. 2016. Vol. 51. – С. 805 – 810.
45. Al-Yasiry A.R.M., Kiczorowska B., Samolińska W. Effect of *Boswellia serrata* resin supplementation on basic chemical and mineral element composition in the muscles and liver of broiler chickens // *Biological trace element research*. 2017. Vol. 179. № 2. P. 294 – 303.
46. Goluch Z. et al. The energy and nutritional value of meat of broiler chickens fed with various addition of wheat germ expeller // *Animals*. 2023. Vol. 13. № 3. P. 499.
47. Mehri A. Trace elements in human nutrition (II)—an update // *International journal of preventive medicine*. 2020. Vol. 11. № 1. P. 2.
48. Тутельян В.А. и др. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: метод. Рекомендации. М.: Гос. сан.-эпидемиолог. нормирование РФ, 2021.

№1
2026 г.

УСПЕХИ НАУК О ЖИВОТНЫХ

Сетевое научное издание

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ



КОНТАКТЫ

Ершова Анастасия Игоревна

Email: ernst_journal@vij.ru

Телефон: +7(4967)-65-11-44

Адрес редакции: 142132, Московская обл.,
г.о. Подольск, пос. Дубровицы, д. 60