

К ВОПРОСУ ГЕНЕТИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ ПЛОДОВИТОСТИ ОВЕЦ

М.И. СЕЛИОНОВА¹, А.-М.М. АЙБАЗОВ²¹ Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева² ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр»

Большинство пород овец являются малопродуктивными, что наряду с другими причинами приводит к низкой рентабельности отрасли. В интенсивных системах промышленного овцеводства высокая плодовитость овец может повысить эффективность производства продукции овцеводства. Скрещивание малопродуктивных пород с многопродуктивными породами было основным средством генетического улучшения плодовитости, в то время как внутривидовый отбор считался относительно неэффективным по причине низкой наследуемости признака. Мутации, достоверно влияющие на скорость овуляции и, следовательно, на количество ягнят, были обнаружены у нескольких пород по всему миру в генах, обозначенных как «основные гены» плодовитости. Большинство этих мутаций картируется в генах, связанных с суперсемейством TGF β . Генотипирование по этим основным генам позволяет применять метод селекции с помощью маркеров для скрещиваний с целью интрогрессии полезных мутаций в новые породы. Анализ митохондриальной ДНК, полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), секвенирование всего генома, анализ транскриптома и протеомные исследования овец с высокой и низкой многоплодностью выявили дополнительные генетические вариации со средним или незначительным влиянием на плодовитость. Использование информации о полиморфизме в этих «средних» и «второстепенных» генах может облегчить селекционную работу на более высокую плодовитость в рамках конкретной производственной системы. Несмотря на то, что высокая плодовитость может быть связана с риском токсикоза беременности у овец, увеличением эмбриональной смертности, уменьшением сохранности ягнят в раннем постнатальном онтогенезе, а также с высоким риском сокращения продуктивного долголетия овец, перспектива заключается в том, чтобы идентифицировать набор генов с умеренным влиянием на плодовитость.

Ключевые слова: овцы, гены плодовитости, генная интрогрессия.

Введение

По данным ФАО, во всем мире насчитывается около 1,2 млрд овец, представленных примерно 1155 породами (ФАО, 2021) [24]. Овцы демонстрируют высокое генетическое разнообразие, отличаются выдающейся адаптационной пластичностью, способностью выживать и производить определенную продукцию в самых разнообразных условиях внешней среды: от арктических широт до жарких пустынь. Кроме того, овцеводство как важная отрасль животноводства реализуется в самых разных технологических системах производства: от экстенсивных систем, где условия окружающей среды – такие, как доступность корма и климат, являются ограничивающими факторами для производства, до интенсивных систем, где внешние условия оптимизированы, а управление направлено на полную реализацию продуктивного потенциала.

Российское овцеводство как отрасль в последние десятилетия претерпевает существенные изменения, вызванные в первую очередь экономическими предпосылками. Следствием давления экономических причин стали: 1) перевод овцеводства из общественной сферы в частную собственность; 2) его переход от шерстного на мясное направление; 3) вхождение крупных холдингов (АХ «Мираторг», ГАП «Ресурс», ГК «Дамате») в отрасль. Последние осуществляют значительные инвестиции в овцеводство, прежде всего – в мясное, что закономерно приведет к наращиванию поголовья, коррекции селекционно-племенной работы с животными и технологических решений производства продукции овцеводства. В среднесрочной перспективе динамично развивающееся мясное и молочное овцеводство может стать локомотивом отрасли.

Изменения в отрасли, безусловно, требуют новых подходов к селекционно-племенной работе с овцами, и в первую очередь – такой важнейшей ее составляющей, как воспроизводство стада. Такой важный воспроизводительный показатель, как высокое многоплодие, мог бы стать исключительным экономическим драйвером для развития отрасли, особенно в условиях полуинтенсивных или интенсивных систем производства. Однако именно этот ключевой признак, контролирующий репродуктивную эффективность, не является генетически детерминированным и отсутствует у подавляющего большинства пород овец [1].

Следует признать, что селекция на высокую плодовитость – относительно новое направление в истории овцеводства. Большинство признаков ранней селекции, обнаруженных в полногеномных ассоциативных исследованиях (genome-wide association study, GWAS) овец, было связано в основном с другими признаками – такими, как адаптация к климату и фенотипическая изменчивость, а также производство мяса, молока и шерсти [2, 25, 36, 40].

Овцы большинства пород (как аборигенных, так и культурных) являются малопродуктивными, производят в большинстве случаев одного ягненка, а в редких случаях – двоен подобно диким предкам муфлонам [27]. С другой стороны, получение двоен, троен и даже более ягнят достаточно распространено у плодовитых пород овец – таких, как финский ландрас (Finnish Landrace) и романовская (Romanov), у которых регистрируются случаи рождения 6 и даже 7 ягнят [23].

Следует четко осознавать, что определение оптимального размера помета у овец различается в зависимости от производственной системы. Высокая плодовитость (два или более ягненка на овцу) не является желательным признаком в условиях экстенсивного содержания, потому что доступность питательных веществ может не поддерживать метаболические потребности многоплодных овец, а также ввиду различных негативных последствий высокой плодовитости на материнскую продуктивность в течение всей жизни [45]. В то же время в полуинтенсивных или интенсивных системах, например, производства баранины, увеличение плодовитости будет экономически выгодным ввиду увеличения доходов от продажи живых ягнят или молодой баранины [11]. Действительно, в различных странах были начаты селекционные программы для повышения плодовитости овец путем внутривидового отбора, интрогрессии новых пород и скрещивания [50].

В овцеводстве нашей страны селекционных программ для повышения плодовитости овец не было, и, как уже подчеркивалось, этот ключевой признак является недетерминированным генетически и низким у подавляющего большинства отечественных пород овец. В этой ситуации просматриваются четыре вектора повышения параметра многоплодия, возможные и параллельно осуществимые: 1) масштабный завоз животных зарубежной селекции, в полной мере отвечающих требованиям высокого многоплодия, и их разведение; 2) завоз лучших и высокопрепотентных производителей-носителей желательного генофонда зарубежной селекции, их массовое

и длительное использование на овцах отечественных пород для получения российских кроссов с требуемыми характеристиками; 3) широкое использование биотехнологических методов и приемов для направленного регулирования функции размножения и ее улучшения; 4) программы разведения на основе геномной селекции, направленные на создание многоплодных животных.

Все четыре вектора развития имеют перспективу и параллельно осуществимы, хотя первый является финансово затратным; недостатком второго является растянутость во времени; третий не может обеспечить собственно генетическое улучшение российских популяций овец; четвертый является достаточно дорогостоящим, его результаты – трудно прогнозируемыми и чреватыми побочными негативными последствиями.

Следует отметить, что увеличение плодовитости овец имеет как плюсы, так и минусы [10]. Повышение плодовитости овец мясного типа, выращиваемых в рамках от полуинтенсивного до интенсивного содержания, имеет позитивное экономическое обоснование, тогда как в молочном овцеводстве экономическая прибыль от увеличения производства ягнят может не компенсировать возможные экономические потери от снижения продажи молока по причине необходимости поддерживать искусственное выращивание дополнительных ягнят [70].

Доказано, что плоды, вынашиваемые при многоплодной беременности, подвергаются стрессовым факторам – таким, как недостаток питательных веществ, гипоксия и окислительный стресс [70]. Это приводит к задержке внутриутробного развития, низкой массе тела при рождении [31] и более высокой неонатальной, перинатальной и постнатальной смертности ягнят [22]. У высокоплодовитых овец дефицит метаболических ресурсов во время беременности также увеличивает риск токсикоза беременных матерей [74]. Наконец, высокая плодовитость может иметь негативные последствия для здоровья и продуктивности животных в период после окота и в дальнейшем сказаться на продуктивном долголетии животных [61]. Тем не менее, несмотря на очевидные риски, ввиду растущего спроса на продукты животного происхождения во всем мире повышение плодовитости будет важной целью при разведении овец.

К генетическому улучшению репродуктивной функции у овец могут приводить различные пути.

Цель исследований: анализ последних достижений и будущих возможностей селекции для повышения плодовитости овец.

Генетические методы улучшения плодовитости. Внутривидовый отбор. Плодовитость овец в течение долгого времени считалась количественным полигенным признаком с низкой наследуемостью [60], что предполагает медленное ежегодное увеличение на 1–2% при внутривидовом отборе. Высокие значения наследуемости, отмеченные для породы лакон (Lacaune) [61] и шведских овец (Swedish Sheep) [28], вероятно, были отражением сегрегации основных генов, обеспечивающих высокую плодовитость в этих популяциях. Несмотря на относительно низкую наследуемость, размер помета был включен в качестве цели разведения в различные схемы разведения. Статистические модели, используемые при расчете племенной ценности плодовитости, должны учитывать, что размер помета – дискретный показатель – является материнским признаком и что статистические модели должны включать в себя такие параметры, как способ осеменения (после естественной или индуцированной течки), характеристику спермы (свежеполученная, охлажденная, криоконсервированная), а также способ введения спермы в половые пути (цервикальное или внутриматочное осеменение).

В последние годы при селекции на более высокое многоплодие в нескольких программах разведения была принята геномная селекция [8].

Скращивание. Из множества пород овец во всем мире можно выделить лишь несколько высокопродуктивных пород со средней плодовитостью 2,0–3,0 потомка на овцу за одно ягнение, среди которых – европейские финские (European Finnsheep), хиосские (Chios), романовские (Romanov) и восточно-фризские породы (East Friesian breeds), китайские короткохвостые породы хань (Small-Tail Han) и ху (Hu), тропические барбадосские чернобрюхие овцы (Barbados Black Belly sheep) [23].

К сожалению, история овцеводства пока не знает примеров масштабного и позитивного использования многоплодных пород овец за пределами места их происхождения. Это связано главным образом с трудностями, возникающими в управлении исключительно высокой плодовитостью овец в большинстве производственных систем, их относительно низким производством мяса, молока и шерсти по сравнению с местными породами и в некоторых случаях – с их недостаточной приспособляемостью к новым климатическим условиям, как это было раньше в случае с финской овцой (Finn sheep) [6] и восточно-фризской (East Friesian) породой [33], завезенными из северной Европы в субтропический средиземноморский регион. Тем не менее в отличие от внутривидовой селекции скрещивание местных пород с импортированными высокоплодовитыми породами считается быстрым способом увеличения производства ягнят и успешно применяется во всем мире. Например, плодовитость помесей F1 финских овец была на 22–66% выше, чем у местных пород. Высокое многоплодие пород использовалось в различных системах спаривания включая производство и использование кроссов F1, производство трехпородных кроссов и выведение смешанных пород с различной кровностью по улучшающей породе. При этом выявлено, что гетерозис не оказывал существенного влияния на плодовитость [9].

Многие породы с улучшенными воспроизводительными качествами были образованы путем скрещивания местных пород с плодовитыми породами с последующим межпородным скрещиванием нескольких поколений. Эти породы, как правило, сочетают в себе более высокую плодовитость с преимуществами местных пород по другим полезным признакам: в частности, высокую приспособляемость, неприхотливость в кормлении и в некоторых случаях – устойчивость к болезням. Было обнаружено, что на каждый 1% увеличения размножения финских овец в США рождается примерно на 0,01 ягненка больше на один окот овцы [64]. Породы, содержащие от 25 до 49% кровности финских овец, были выведены, в частности, в США (Polypay), Канаде (Rideau Arcott и Outaouais Arcott) [64] и Англии (Cambridge) [7]. Во Франции путем скрещивания пород романовская (Romanov) и берришон дю шер (Berrichon du Cher) [55] была выведена порода INRA 401, позже названная как Romane. В Израиле в результате скрещивания местных пород с восточно-фризской породой (East Friesian) была получена выдающаяся молочная порода ассаф (Assaf), которая впоследствии была распространена во многих других странах [58].

Использование основных генов для улучшения плодовитости. В 1980-е гг. стало очевидно, что высокая плодовитость некоторых многоплодных пород наследуется как качественный, а не количественный признак ввиду наличия основных генов, оказывающих большое влияние на скорость овуляции и, следовательно, на размер помета [18]. Изучение этих генов, обозначенных как гены плодовитости (Fec), проливает свет на процессы, протекающие в яичниках и регулирующие рост и созревание фолликулов [43], а также функции гипофиза, связанные с высокой плодовитостью [66, 75].

Полиморфизм генов, связанных с суперсемейством TGF β . Первый основной ген, влияющий на плодовитость, обозначенный как FecB, был идентифицирован при анализе родословных австралийской породы бурула (Booroola Merino) [51]. Наличие одной копии мутации Booroola (B+) увеличивало уровень овуляции на 1,65

яйцеклетки и размер помета на 0,9 ягненка на овцу. Дальнейшее увеличение на 1,65 яйцеклетки и 0,3 рожденных ягнят было оценено для овец, гомозиготных по мутации (*BB*). Позже мутация *Booroola* была картирована в гене рецептора костного морфогенетического белка типа *IB* (*BMPR1B*) на хромосоме 6 овцы [69].

После разработки теста ДНК для овец, несущих мутацию *Booroola*, стало ясно, что носительство мутации *FecB* не является исключительным для овец *Booroola* Merino и что это также является сегрегирующей мутацией для нескольких других плодовых пород в Индии [13, 17, 53], Индонезии [19], Китая [21, 35]. Мутация, связанная с плодовитостью, смежная с мутацией *Booroola* в *BMPR1B*, была обнаружена и в иранской породе мехрабан (Mehraban) [63].

BMPR1B принадлежит суперсемейству трансформирующего фактора роста β (*TGF β*). Мутации, влияющие на плодовитость, были идентифицированы в других генах этого семейства включая: *GDF9* с мутациями, обозначенными как *FecG*; *X*-сцепленный ген *BMP15* с мутациями, обозначенными как *FecX*; мутации в *TGFBR*, *BMP2* и *BMP7*. Полногеномное секвенирование баранов разных пород в США выявило дополнительные мутации в *BMPR1B*, *BMP15* и *GDF9*, некоторые из них – с предполагаемым влиянием на функцию генов [34].

Как и в случае с мутацией *Booroola*, мутации в *GDF9* и *BMP15* были идентифицированы у различных пород по всему миру. В отличие от мутаций в *BMPR1B* некоторые мутации в *BMP15* и *GDF9* в гомозиготном состоянии вызывают аномальное развитие яичников, что приводит к полному бесплодию у овец [62, 39].

У некоторых плодовых пород имеется более одной сегрегирующей мутации в главном гене высокой плодовитости. Например, овцы белклер (Belclare) в Ирландии несут мутации *FecX^B* и *FecX^G* в *BMP15* и мутацию *FecG^H* в *GDF9*. Точно так же мутации *FecB* и *FecX^G* разделяются в короткохвостой породе хань (Small-Tail Han) в Китае. С другой стороны, наличие известной мутации в основных генах не было обнаружено у многих плодовых пород. Так, было установлено, что плодовая хиосская порода (Chios) не несет мутаций *FecB*, *FecX^I* и *FecX^B* [20].

Ранние исследования предполагали, что многоплодные финские и романовские породы не несут мутаций в *BMP15* или *GDF9*. Однако недавние исследования предоставили доказательства сегрегации мутаций в этих основных генах у данных плодовых пород [3, 52, 70]. Это поднимает некоторые вопросы, касающиеся различий между породами с точки зрения их высокой плодовитости, наследуемой количественным или качественным образом.

Результаты различных исследований убедительно показали, что оценки эффектов основных генов различаются в разных исследованиях. Повышение плодовитости чистопородных овец, гетерозиготных по гену *FecB*, по сравнению с носителями колеблется от 0,2 до 1,1 ягненка на овцу аналогично диапазону 0,4–1,3 ягненка на овцу у кроссов *Booroola* Merino [26]. Неоднородность среди исследований, касающихся влияния мутаций на плодовитость, также наблюдалась для мутаций в *BMP15* (диапазон 0,09–1,13 ягненка на овцу) и *GDF9* (диапазон 0,13–0,77 ягненка на овцу).

Регрессионный анализ показал, что различия в эффектах мутаций среди исследований не связаны со средней плодовитостью, характерной для групп, не являющихся носителями. Это предполагает участие неустановленных эффектов генетических факторов и факторов окружающей среды.

Полиморфизм генов, не относящихся к суперсемейству *TGF β* . Полиморфизм, связанный с большим влиянием на плодовитость, в частности, на скорость овуляции и размер помета у овец, также наблюдался в генах, не связанных с суперсемейством *TGF β* . Например, мутация *B4GALNT2* была впервые описана во французской породе лакон (French Lacaune) и разделяется в этой породе с мутацией *FecX^L* [21].

У китайских пород овец были идентифицированы мутации в *COIL*, *FSHR*, *GUCY1A1*, *HIRA*, *INHBB*, *LEPR*, *KISS1*, *NELFE*, *SLC5A1*, *SmaD1*, *PRL* и *PRLR* [37, 41, 65, 73]. Небольшой эффект влияния гена на плодовитость был связан с мутациями в гене рецептора лептина (*LEPR*), где мутации не увеличивают, а снижают плодовитость по сравнению с аллелем дикого типа. Представляют интерес биологическое значение мутаций в гене лептина овец (*LEP*), а также взаимодействие различных мутаций в *LEP* и *LEPR* и их предполагаемые эффекты на плодовитость овец [56].

Использование основных генов в селекции на высокую плодовитость. Преимущество интеграции основных генов высокой плодовитости в программу разведения заключается в возможности интрогрессии путем скрещивания желаемых мутаций с другими породами, что может значительно улучшить плодовитость и продуктивность ягнят в течение относительно короткого времени. Результатом таких селекционных стратегий является сохранение преимуществ аборигенной породы в приспособляемости и продуктивности в сочетании с большей плодовитостью. Это является противоположным формированию смешанных пород, где, как правило, проявление желаемых признаков зависит от относительного вклада родительских пород. Чтобы использовать их высокую плодовитость, гомозиготные бараны бурула мерино (*Booroola Merino*) были скрещены со многими породами по всему миру. Результаты показали, что средняя плодовитость поколения F1 гетерозиготных самок с мутацией *Booroola* выше, чем у местных пород овец, примерно на 0,5 ягненка на овцу.

Сообщалось об улучшении производства ягнят местными породами после введения мутации *Booroola* в породы авасси (*Avassi*) и ассаф (*Assaf*) в Израиле с целью получения плодovитого типа овец афек (*Afec*). Это также было сделано для улучшения производства ягнят породы Деккани (*Deccani*) в Индии и породы меринос д'Арль (*Mérinos d'Arles*) во Франции, которые в оригинале имеют низкую плодовитость [32]. Однако неблагоприятные результаты были получены при интрогрессии мутации *Booroola* в австралийские и американские породы овец, так как смертность ягнят значительно увеличилась у многоплодных овец, выращиваемых в экстенсивных условиях.

Интрогрессия мутации *FecG^T* в *GDF9* в породе тока (*Thoka*) улучшала плодовитость породы шевиот (*Cheviot*) в Англии [48]. В то же время авторы указывают, что носительство мутации индуцировало бесплодие у гомозиготных овец. В другом исследовании [16] приводятся сведения о том, что мутация *FecX^L* в *BMP15*, вызывающая бесплодие в гомозиготном состоянии, была ликвидирована в породе лакон (*Lacaune*) во Франции.

После генной интрогрессии разведение гомозиготных овец по основным генным мутациям не рекомендуется в коммерческих стадах ввиду высокой потери ягнят при исключительно высокой плодовитости овец, гомозиготных по *BMP1B*, или стерильности овец, гомозиготных по мутациям *BMP15* или *GDF9*. Кроме того, гомозиготность по гену *BMP1B* неблагоприятно влияет на вес ягненка при рождении, скорость роста после отъема и живую массу в половозрелом возрасте.

Таким образом, отбор овец для ремонта стада должен производиться по результатам молекулярного генотипирования и определения гетерозиготности и может стать частью системы поддержания стад плодovитых овец с генной интрогрессией. На этой основе были предложены оптимизированные стратегии спаривания для управления гетерозиготным преимуществом основного гена у овец [54].

Дальнейшие исследования генетической основы высокой плодовитости. GWAS, полногеномное секвенирование, анализ транскриптома и протеомные исследования среди пород или с участием пород с высокой и низкой плодовитостью выявили дополнительные генетические вариации, связанные с многоплодием. Эти

исследования определили больше генов как возможных целей для внутривидовой селекции или интрогрессии генов, направленных на повышение плодовитости. Например, с помощью GWAS у белуджских овец (Baluchi) было идентифицировано несколько значимых хромосомных маркеров двоен [30]. Xu et al. (2018), используя массив BeadChip с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) высокой плотности, при помощи GWAS сравнили плодовитые породы вади (Wadi), ху (Hu), исландская (Icelandic), финская овца (Finnsheep) и романовская (Romanov) с низкоплодовитой породой тексель (Texel) [72]. В каждой из пород были обнаружены несколько новых генов-кандидатов, связанных с изменчивостью плодовитости, что подчеркивает различные биологические пути, которые потенциально участвуют в контроле изменчивости плодовитости включая фолликулогенез, функцию яичников, секрецию гонадотропина, плацентарную функцию и выживание эмбриона.

При сравнении овец породы лори-бахтиари (Lori-Bakhtiari), производящих ягнят-одиночек и ягнят-двоен, посредством GWAS был обнаружен ген *LHCGR* в качестве гена-кандидата, контролирующего многоплодие. Дополнительный GWAS на той же породе овец показал *TEX12*, *BCO2* и *WDR70* в качестве генов-кандидатов, влияющих на общее число приплода при рождении [5].

Использование GWAS для сравнения романовской породы (Romanov) с менее плодовитыми породами выявило несколько генов, в том числе *LEPR*, *PDGFRL* и *KLF5*, которые, как известно, участвуют в степени проявления плодовитости овец [48]. В другом исследовании полногеномное секвенирование выявило связь между маркерами гена *HIRA* и размером помета в породе короткохвостых хань (Small-Tail Han) [77].

Анализ транскриптома яичников, сравнивающий плодовитую породу финских овец (Finnsheep), низкоплодную породу тексель (Texel) и их потомков F1, выявил дифференциально экспрессируемые гены яичников, которые можно считать генами-кандидатами высокой плодовитости [52]. Аналогичный подход к обнаружению дифференциальной экспрессии генов в яичниках между высоко- и низкоплодными породами овец использовался по отношению к черным овцам пород кира (Qira) и хетан (Hetian) в Китае [14]. Дальнейшие транскриптомные исследования выявили дифференциальную регуляцию микроРНК и длинных некодирующих РНК, связанных с плодовитостью у разных овец, а транскриптомный анализ яичников выявил альтернативный сплайсинг, связанный с плодовитостью у разных пород овец [47].

Протеомные исследования с многоплодными и малоплодными короткохвостыми овцами хань (Small-Tail Han) выявили дифференциальную экспрессию генов между группами в яичниках и матке, что еще раз продемонстрировало сложность генетического контроля плодовитости [38].

Редактирование генов и селекция для высокой плодовитости. Технологии редактирования генома открывают новый путь модификации генов, кодирующих желательные параметры у сельскохозяйственных животных, после того, как становится известен целевой ген [57]. Например, создание комолого молочного скота путем редактирования генов продемонстрировало эффективность этого метода [12].

Модификация *BMPRI1B* у овец с использованием техники редактирования генов CRISPR/Cas9 показала, что редактирование генома может заменить традиционные долгосрочные подходы к генной интрогрессии. Редактирование генов также можно использовать для введения мутации с умеренным или незначительным влиянием на плодовитость, приспособлявая ожидаемое генетическое увеличение плодовитости к практическим условиям содержания [77]. Однако в 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США объявило, что рассматривает использование CRISPR/Cas9 у животных как форму генной терапии и что оно должно регулироваться как ветеринарный препарат. В 2018 г. Европейский

суд постановил (дело С-528/16), что редактирование генома, включая CRISPR/Cas9, считается генной инженерией, а продукты, разработанные с использованием редактирования генов, должны быть помечены как «генетически модифицированные» [29]. Это может значительно ограничить использование редактирования генов в качестве инструмента селекции, направленной на достижение генетически обусловленной более высокой плодовитости у овец. В Российской Федерации методика редактирования генов в качестве инструмента селекции законодательно не регулируется.

Митохондриальная ДНК и генетический контроль плодовитости. Помимо полиморфизмов ядерной ДНК, вариации последовательности митохондриальной ДНК (мтДНК) также связаны с вариациями плодовитости овец. МтДНК играет важную роль в клеточных функциях включая производство энергии, образование активных форм кислорода, клеточный гомеостаз кальция, термогенез и апоптоз. мтДНК овец представляет собой небольшую кольцевую молекулу длиной около 16,7 т.п.н., которая содержит 13 генов, кодирующих полипептиды, 2 гена рибосомной РНК, 22 гена транспортной РНК (тРНК) и «контрольную область», которая контролирует митохондриальную репликацию и транскрипцию.

Исследованиями были идентифицированы 5 митохондриальных гаплогрупп овец (НА, НВ, НС, НD и НЕ) [44]. У азиатских пород овец основными гаплотипами являются А и В, тогда как у европейских овец доминирует гаплотип В. У овец, разводимых на Ближнем Востоке и в Азии, присутствует гаплотип С. Значительные различия в многоплодии существуют среди овец, принадлежащих А-, В- и С-гаплогруппам. Например, у породы афек-ассаф (Afec-Assaf) средняя плодовитость овец гаплогрупп А, В и С составила 2,14; 2,25; 2,30 ягненка на овцу соответственно. Кроме того, связь между размером помета и полиморфизмом гена тРНК-Lys мтДНК была продемонстрирована у короткохвостых овец хань (Small-Tail Han) [15]. Примерно в это же время было продемонстрировано, что митохондриальные полиморфизмы также связаны с размером гнезда у свиней [65]. Функциональные различия между гаплотипами мтДНК в метаболических признаках – таких, как потребление кислорода, внеклеточное окисление и экспрессия мРНК, были показаны в экспериментах с трансмитохондриальными гибридами свиней и КРС [73]. У овец роль митохондриальной функции во влиянии на вариации плодовитости была продемонстрирована дифференциальной экспрессией белков, связанных с функциями митохондриального окисления, при сравнении плодовитых и бесплодных овец хань (Small-Tail Han) [46].

Селекция митохондриального гаплотипа может быть средством для осуществления умеренного изменения (увеличения или уменьшения) плодовитости – в основном у неевропейских пород овец. Однако если принимать во внимание, что мтДНК наследуется по материнской линии, отбор желаемых митохондриальных гаплогрупп не может быть осуществлен путем отбора баранов. Это является обычной практикой во многих программах разведения овец и скорее зависит исключительно от отбора среди самок, выбранных в качестве замены. Поскольку вариации мтДНК связаны с различными продуктивными признаками у сельскохозяйственных животных, при отборе гаплотипа мтДНК у овец необходимо учитывать возможное влияние на различные продуктивные признаки и признаки здоровья.

Выводы

Большинство программ разведения для более высокой плодовитости в наши дни основано на традиционных методах скрещивания и межпородного или внутрипородного отбора. Обнаружение основных генов, влияющих на плодовитость, и разработка молекулярных средств для выявления носителей желаемых мутаций были

весьма привлекательными для овцеводов ввиду возможности быстрого прогресса в производстве ягнят. Тем не менее неполноценность гомозиготных самок, несущих мутации известных основных генов, ввиду бесплодия (*GDF9*, *BMP15*) или исключительной плодовитости (*BMPR1B*), наряду с вариабельностью влияния основных генов на плодовитость, препятствует широкомасштабному внедрению основной стратегии селекции генов. Кроме того, необходимость применения массового генотипирования для сохранения гетерозиготных самок в качестве замены ограничивает использование основных генов для более высокой плодовитости. Геномные, транскриптомные и протеомные исследования выявляют все больше и больше генов, участвующих в различных биологических путях, контролирующих скорость овуляции.

Таким образом, перспектива на будущее, по-видимому, заключается в том, чтобы идентифицировать набор генов с умеренным и незначительным влиянием на плодовитость. Это позволит использовать метод селекции с помощью маркеров для внутрипородной селекции на более высокую плодовитость, относящуюся к конкретной системе овцеводства.

Библиографический список

1. Айбазов А.-М.М., Мамонтова Т.В. Эффективное воспроизводство овец и коз: Монография. – Ставрополь: «Ставрополь-Сервис-Школа», 2020. – 212 с.
2. Дейкин А.В., Селионова М.И., Криворучко А.Ю., Коваленко Д.В., Трухачев В.И. Генетические маркеры в мясном овцеводстве // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 576–583. <https://doi.org/10.18699/VJ16.139>.
3. Марзанов Н.С., Малюченко О.П., Корецкая Е.А., Марзанова С.Н., Марзанова Л.К., Тимошенко Ю.И., Файзуллаев Ф.Р. Характеристика романовской породы полукосу BMP-15, ответственному за многоплодие овец // Российская сельскохозяйственная наука. – 2019. – № 3. – Рр. 47–50. <https://doi.org/10.31857/S2500-26272019347-50>.
4. Трухачев В.И., Селионова М.И., Криворучко А.Ю., Айбазов А.М.М. Генетические маркеры мясной продуктивности овец (*Ovis aries* L.). Сообщение I. Миостатин, кальпаин, кальпаастатин // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 6. – С. 1107–1119. <https://doi.org/10.15389/agrobiolgy.2018.6.1107rus>.
5. Abdoli R., Mirhoseini S.Z., Ghavi Hossein-Zadeh N., Zamani P., Ferdosi M.H., Gondro C. Genome-wide association study of four composite reproductive traits in Iranian fat-tailed sheep // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2019. – № 31. – Рр. 1127–1133. <https://doi.org/10.1071/RD18282>.
6. Aboul-Naga A.M. Finnsheep and their crosses under subtropical conditions // *Agric. Food Sci.* – 1988. – № 60. – Рр. 473–480. <https://doi.org/10.23986/afsci.72323>.
7. Ap Dewi I., Owen J.B., El-Sheikh A., Axford R.F.E., Beigi-Nassiri M. Variation in ovulation rate and litter size of Cambridge sheep // *Animal Science.* – 1996. – № 62. – Рр. 489–494. <https://doi.org/10.1017/S1357729800015022>.
8. Bolormaa S., Brown D.J., Swan A.A., van der Werf J.H.J., Hayes B.J., Daetwyler H.D. Genomic prediction of reproduction traits for Merino sheep // *Anim. Genet.* – 2017. – № 48. – Рр. 338–348. <https://doi.org/10.1111/age.12541>.
9. Boylan W. Crossbreeding for fecundity // Land R., Robinson D. (Eds.). *Genetics of Reproduction in Sheep.* – Butterworth, London, UK. – 1985. – Рр. 19–24.
10. Butterworths Kenyon P.R., Roca Fraga F.J., Blumer S., Thompson A.N. Triplet lambs and their dams—a review of current knowledge and management systems // *New Zeal. J. Agric. Res.* – 2019. – № 62. – Рр. 399–437. <https://doi.org/10.1080/00288233.2019.1616568>.
11. Byrne T.J., Ludemann C.I., Amer P.R., Young M.J. Broadening breeding objectives for maternal and terminal sheep // *Livest. Sci.* – 2012. – № 144. – Рр. 20–36. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.10.010>.

12. Carlson D.F., Lancto C.A., Zang B., Kim E. – S., Walton M., Oldeschulte D., Seabury C., Sonstegard T.S., Fahrenkrug S.C. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines // *Nat. Biotechnol.* – 2016. – № 34. – Pp. 479–481. <https://doi.org/10.1038/nbt.3560>.
13. Chaudhari A., Ramanujam R., Ragothaman V. Effect of Booroola fecundity (FecB) gene on litter size and scope for use in restoration of Nilagiri sheep from threatened status // *Rev. Agrária Acadêmica.* – 2019. – № 2. – Pp. 11–16.
14. Chen H.Y., Shen H., Jia B., Zhang Y.S., Wang X.H., Zeng X.C. Differential gene expression in ovaries of Qira black sheep and Hetian sheep using RNA-Seq technique // *PLoS One.* – 2015. – № 10. – P. e0120170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120170>.
15. Chen X., Wang D., Xiang H., Dun W., Brahi D.O.H., Yin T., Zhao X. Mitochondrial DNA T7719G in tRNA-Lys gene affects litter size in Small-tailed Han sheep // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* – 2017. – № 8. – P. 31. <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0160-x>.
16. Chong Y., Liu G., Jiang X. Effect of BMPRIB gene on litter size of sheep in China: a meta-analysis // *Anim. Reprod. Sci.* – 2019. – № 210. – P. 106175. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.106175>.
17. Dash S., Maity A., Bisoi P.C., Palai T.K., Polley S., Mukherjee A., De S. Coexistence of polymorphism in fecundity genes *bmpr 1b* and *gdf 9* of indian kendrapada sheep // *Explor Anim. Med. – Res.* – 2017. – № 7. – Pp. 33–38.
18. Davis G.H. Major genes affecting ovulation rate in sheep // *Genet. Sel. Evol.* – 2005. – № 37. – Pp. 11–23. <https://doi.org/10.1051/gse:2004026>.
19. Davis G.H., Galloway S.M., Ross I.K., Gregan S.M., Ward J., Nimbkar B.V., Ghalsasi P.M., Nimbkar C., Gray G.D., Subandriyo Inounu I., Tiesnamurti B., Martyniuk E., Eythorsdottir E., Mulsant P., Lecerf F., Hanrahan J.P., Bradford G.E., Wilson T. DNA tests in prolific sheep from eight countries provide new evidence on origin of the booroola (FecB) mutation // *Biol. Reprod.* – 2002. – № 66. – Pp. 1869–1874. <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.6.1869>.
20. Dinçel D., Ardiçli S., Şamlı H., Balci F. Genotype frequency of FecXB (Belclare) mutation of BMP15 gene in Chios (Sakiz) sheep. *Uludağ Üniversitesi Vet // Fakültesi Derg.* – 2018. – № 37. – Pp. 1–5. <https://doi.org/10.30782/uluvfd.413857>.
21. Drouilhet L., Mansanet C., Sarry J., Tabet K., Bardou P., Woloszyn F., Lluch J., Harichaux G., Viguié C., Monniaux D., Bodin L., Mulsant P., Fabre S. The highly prolific phenotype of lacaune sheep is associated with an ectopic expression of the B4GALNT2 gene within the ovary // *PLoS Genet.* – 2013. – № 9. – P. e1003809. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003809>.
22. Dwyer C.M., Conington J., Corbiere F., Holmøy I.H., Muri K., Nowak R., Rooke J., Vipond J., Gautier J.M. Invited review: improving neonatal survival in small ruminants: science into practice // *Animal.* – 2016. – № 10. – Pp. 449–459. <https://doi.org/10.1017/S1751731115001974>.
23. Fahmy M.H., Davis G.H. Breeds with newly discovered genes for prolificacy // Fahmy M.H. (ed.): *Prolific Sheep.* – CAB International, Wallingford, UK, 1996. – Pp. 174–177.
24. FAOSTAT, 2021. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL>. Accessed 31 March 2023.
25. Fariello M. – I., Servin B., Tosser-Klopp G., Rupp R., Moreno C., Cristobal M.S., Boitard S. Selection signatures in worldwide sheep populations // *PLoS One.* – 2014. – № 9. – P. e103813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103813>.
26. Fogarty N.M. A review of the effects of the Booroola gene (FecB) on sheep production // *Small Rumin. Res.* – 2009. – № 85. – Pp. 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.08.003>.
27. Garel M., Cugnasse J.M., Gaillard J.M., Loison A., Gibert P., Douvre P., Dubray D. Reproductive output of female mouflon (*Ovis gmelini musimon* × *Ovis* sp.): a comparative analysis // *J. Zool.* – 2005. – № 266. – Pp. 65–71. <https://doi.org/10.1017/S0952836905006667>.

28. *Gates P.J., Urioste J.I.* Heritability and sire genetic trend for litter size in Swedish sheep estimated with linear and threshold models // *Acta Agric. Scand. Sect. A-Anim. Sci.* – 1995. – № 45 (4). – Pp. 228–235. <https://doi.org/10.1080/09064709509413081>.
29. *Gelinsky E., Hilbeck A.* European Court of Justice ruling regarding new genetic engineering methods scientifically justified: a commentary on the biased reporting about the recent ruling // *Environ. Sci. Eur.* – 2018. – № 30 (1). – Pp. 52. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0182-9>.
30. *Gholizadeh M., Rahimi-Mianji G., Nejati-Javaremi A., De Koning D.J., Jonas E.* Genomewide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep // *J. Genet.* – 2014. – № 93. – Pp. 489–493. <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0372-1>.
31. *Gootwine E.* Meta-analysis of morphometric parameters of late-gestation fetal sheep developed under natural and artificial constraints // *J. Anim. Sci.* – 2013. – № 91 (1). – Pp. 111–119. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-5363>.
32. *Gootwine E.* Mini review: breeding Awassi and Assaf sheep for diverse management conditions // *Trop. Anim. Health Prod.* – 2011. – № 43. – Pp. 1289–1296. <https://doi.org/10.1007/s11250-011-9852-y>.
33. *Gootwine E., Goot H.* Lamb and milk production of Awassi and East-Friesian sheep and their crosses under Mediterranean environment // *Small Ruminant Research.* – 1996. – № 20. – Pp. 255–260. [https://doi.org/10.1016/0921-4488\(95\)00807-1](https://doi.org/10.1016/0921-4488(95)00807-1).
34. *Heaton M.P., Smith T.P.L., Freking B.A., Workman A.M., Bennett G.L., Carnahan J.K., Kalbfleisch T.S.* Using sheep genomes from diverse U.S. Breeds to identify missense variants in genes affecting fecundity // *F1000Research.* – 2017. – № 6. – P. 1303. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12216.1>.
35. *Jia J., Chen Q., Gui L., Jin J., Li Y., Ru Q., Hou S.* Association of polymorphisms in bone morphogenetic protein receptor-1B gene exon-9 with litter size in Dorset, Mongolian, and Small Tail Han ewes // *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* – 2019. – № 32. – Pp. 949–955. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0541>.
36. *Kijas J.W., Lenstra J.A., Hayes B., Boitard S., Porto Neto L.R., San Cristobal M., Servin B., McCulloch R., Whan V., Gietzen K., Paiva S., Barendse W., Ciani E., Raadsma H., McEwan J., Dalrymple B.* Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection // *PLoS Biol.* – 2012. – № 10. – P. e1001258. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001258>.
37. *La Y., Liu Q., Zhang L., Chu M.* Single nucleotide polymorphisms in SLC5A1, CCNA1, and ABCG1 and the association with litter size in small-tail Han sheep // *Animals.* – 2019. – № 9. – P. 432. <https://doi.org/10.3390/ani9070432>.
38. *La Y., Tang J., Guo X., Zhang L., Gan S., Zhang X., Zhang J., Hu W., Chu M.* Proteomic analysis of sheep uterus reveals its role in prolificacy // *J. Proteomics.* – 2020. – № 210. – P. 103526. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103526>.
39. *Lassoued N., Benkhilil Z., Woloszyn F., Rejeb A., Aouina M., Rekik M., Fabre S., Bedhiaf-Romdhani S.* FecX Bar a Novel BMP15 mutation responsible for prolificacy and female sterility in Tunisian Barbarine Sheep // *BMC Genet.* – 2017. – № 18. – P. 43. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0510-x>.
40. *Lv F.H., Agha S., Kantanen J., Colli L., Stucki S., Kijas J.W., Joost S., Li M.H., Marsan P.A.* Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep // *Mol. Biol. Evol.* – 2014. – № 31. – Pp. 3324–3343. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu264>.
41. *Ma H., Fang C., Liu L., Wang Q., Aniwashi J., Sulaiman Y., Abdilaheman K., Liu W.* Identification of novel genes associated with litter size of indigenous sheep population in Xinjiang, China using specific-locus amplified fragment sequencing technology // *Peer J.* – 2019. – № 7. – P. e8079. <https://doi.org/10.7717/peerj.8079>.

42. *Martin P., Raoul J., Bodin L.* Effects of the *FecL* major gene in the Lacaune meat sheep population // *Genet. Sel. Evol.* – 2014. – № 46. – P. 48. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-46-48>.
43. *McNatty K.P., Heath D.A., Clark Z., Reader K., Juengel J.L., Pitman J.L.* Ovarian characteristics in sheep with multiple fecundity genes // *Reproduction.* – 2017. – № 153. – Pp. 233–240. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0587>.
44. *Meadows J.R.S., Cemal I., Karaca O., Gootwine E., Kijas J.W.* Five ovine mitochondrial lineages identified from sheep breeds of the near east // *Genetics.* – 2007. – № 175. – Pp. 1371–1379. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.068353>.
45. *Menéndez Buxadera A., Alexandre G., Mandonnet N.* Discussion on the importance, definition and genetic components of the number of animals born in the litter with particular emphasis on small ruminants in tropical conditions // *Small Rumin. Res.* – 2004. – № 54. – Pp. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.10.007>.
46. *Miao X., Luo Q., Zhao H., Qin X.* Ovarian proteomic study reveals the possible molecular mechanism for hyper prolificacy of Small Tail Han sheep // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 27606. <https://doi.org/10.1038/srep27606>.
47. *Miao X., Luo Q., Zhao H., Qin X.* Ovarian transcriptomic analysis reveals the alternative splicing events associated with fecundity in different sheep breeds // *Anim. Reprod. Sci.* – 2018. – № 198. – Pp. 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.09.017>.
48. *Nicol L., Bishop S.C., Pong-Wong R., Bendixen C., Holm L.E., Rhind S.M., McNeilly A.S.* Homozygosity for a single base-pair mutation in the oocyte-specific *GDF9* gene results in sterility in Thoka sheep // *Reproduction.* – 2009. – № 138. – Pp. 921–933. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0193>.
49. *Nosrati M., Asadollahpour Nanaei H., Amiri Ghanatsaman Z., Esmailizadeh A.* Whole genome sequence analysis to detect signatures of positive selection for high fecundity in sheep // *Reprod. Domest. Anim.* – 2019. – № 54. – Pp. 358–364. <https://doi.org/10.1111/rda.13368>.
50. *Notter D.R.* Genetic aspects of reproduction in sheep // *Reprod. Domest. Anim.* – 2008 – № 2. – Pp. 122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01151.x>.
51. *Piper L.R., Bindon B.M., Davis G.H.* The single gene inheritance of the high litter size of the booroola merino // *Land R.B., Robinson D.W. (Eds.). Genetics of Reproduction in Sheep.* Butterworths, London – Elsevier. – 1985. – Pp. 115–125. <https://doi.org/10.1016/B978-0-407-00302-6.50016-7>.
52. *Pokharel K., Peippo J., Honkatukia M., Seppälä A., Rautiainen J., Ghanem N., Hamama T.M., Crowe M.A., Andersson M., Li M.H., Kantanen J.* Integrated ovarian mRNA and miRNA transcriptome profiling characterizes the genetic basis of prolificacy traits in sheep (*Ovis aries*) // *BMC Genomics.* – 2018. – № 19. – Pp. 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4400-4>.
53. *Praveena K., Ramana D.B.V., Pankaj P.K.* Booroola Gene (*FecB*) Polymorphism and its Liaison with Litter Size in Indigenous Sheep Breeds of Telangana, India // *J. Anim. Res.* – 2017. – № 7. – Pp. 227–231. <https://doi.org/10.5958/2277-940X.2017.00034.1>.
54. *Raoul J., Palhière I., Astruc J.M., Swan A., Elsen J.M.* Optimal mating strategies to manage a heterozygous advantage major gene in sheep // *Animal.* – 2018. – № 12. – Pp. 454–463. <https://doi.org/10.1017/S1751731117001835>.
55. *Razungles J., Tchamitchian L., Bibe B., Lefevre C., Brunel J., Ricordeau G.* The performance of Romanov crosses and their merits as a basis for selection // *Land R., Robinson D. (Eds.). Genetics of Reproduction in Sheep.* Butterworths, London – Elsevier. – 1985. – Pp. 39–45.
56. *Reicher S., Gertler A., Seroussi E., Shpilman M., Gootwine E.* Biochemical and in vitro biological significance of natural sequence variation in the ovine leptin gene // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2011. – № 173. – Pp. 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.030>.

57. Ruan J., Xu J., Chen-Tsai R.Y., Li K. Genome editing in livestock: Are we ready for a revolution in animal breeding industry? // *Transgenic Res.* – 2017. – № 26. – Pp. 715–726. <https://doi.org/10.1007/s11248-017-0049-7>.
58. Rummel T., Valle Zàrate A., Gootwine E. The world wide gene flow of the improved awasi and assaf sheep breeds from Israel // *Gene Flow in Animal Genetic Resources: A Study on Status, Impact and Trends.* GTZ, BMZ. – 2006. – Pp. 305–358.
59. Safari E., Fogarty N.M., Gilmour A.R. A review of genetic parameter estimates for wool, growth, meat and reproduction traits in sheep // *Livest. Prod. Sci.* – 2005. – № 92. – Pp. 271–289. <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.09.003>.
60. San Cristobal-Gaudy M., Bodin L., Elsen J. – M., Chevalet C. Genetic components of litter size variability in sheep // *Genet. Sel. Evol.* – 2001. – № 33. – P. 249. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-33-3-249>.
61. Sinclair K.D., Rutherford K.M.D., Wallace J.M., Brameld J.M., Stöger R., Alberio R., Sweetman D., Gardner D.S., Perry V.E.A., Adam C.L., Ashworth C.J., Robinson J.E., Dwyer C.M. Epigenetics and developmental programming of welfare and production traits in farm animals // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2016. – № 28. – Pp. 1443–1478. <https://doi.org/10.1071/RD16102>.
62. Souza C.J.H., McNeilly A.S., Benavides M.V., Melo E.O., Moraes J.C.F. Mutation in the protease cleavage site of GDF9 increases ovulation rate and litter size in heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes // *Anim. Genet.* – 2014. – № 45. – Pp. 732–739. <https://doi.org/10.1111/age.12190>.
63. Talebi R., Ahmadi A., Afraz F., Sarry J., Woloszyn F., Fabre S. Detection of single nucleotide polymorphisms at major prolificacy genes in the Mehraban sheep and association with litter size // *Ann. Anim. Sci.* – 2018. – № 18. – Pp. 685–698. <https://doi.org/10.2478/aoas-2018-0014>.
64. Thomas D.L. Performance and utilization of Northern European short-tailed breeds of sheep and their crosses in North America: a review // *Animal.* – 2010. – № 4. – Pp. 1283–1296. <https://doi.org/10.1017/S1751731110000856>.
65. Tian Z.L., Tang J.S., Sun Q., Wang Y.Q., Zhang X.S., Zhang J.L., Chu M.X. Tissue expression and polymorphism of sheep SmaD1 gene and their association with litter size // *Sci. Agric. Sin.* – 2019. – № 52. – Pp. 755–766. <https://doi.org/10.3864/j.issn.0578-1752.2019.04.015>.
66. Trukhachev V., Skripkin V., Kvochko A., Yatsyk O., Krivoruchko A., Kulichenko A., Kovalev D., Pisarenko S., Volynkina A., Selionova M., Aybazov M., Shumaenko S., Omarov A., Mamontova T. Polymorphisms of the IGF1 gene in Russian sheep breeds and their influence on some meat production parameters // *Slovenian Veterinary Research.* – 2016. – № 53 (2). – Pp. 77–83. EDN XFOXBX.
67. Vera M., Aguion M., Bouza C. Detection of grivette BMP15 prolificacy variant (FecX) in different sheep breeds presented in Galicia (NW Spain) // *Gene Rep.* – 2018. – № 12. – Pp. 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2018.06.008>.
68. Wang D., Ning C., Xiang H., Zheng X., Kong M., Yin T., Liu J., Zhao X. Polymorphism of mitochondrial tRNA genes associated with the number of pigs born alive // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* – 2018. – № 9. – P. 86. <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0299-0>.
69. Wilson T., Wu X. – Y., Juengel J.L., Ross I.K., Lumsden J.M., Lord E.A., Dodds K.G., Walling G.A., Mc Ewan J.C., O'Connell A.R., McNatty K.P., Montgomery G.W. Highly prolific booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells // *Biol. Reprod.* – 2001. – № 64. – Pp. 1225–1235. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.4.1225>.

70. Wolfová M., Wolf J., Krupová Z., Margetín M. Estimation of economic values for traits of dairy sheep: II. Model application to a production system with one lambing per year // *J. Dairy Sci.* – 2009. – № 92. – Pp. 2195–2203. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1412>.
71. Wu G., Bazer F.W., Satterfield M.C., Li X., Wang X., Johnson G.A., Burghardt R.C., Dai Z., Wang J., Wu Z. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals // *Amino Acids.* – 2013. – № 45 (2). – Pp. 241–256. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1515-z>.
72. Xu S.S., Gao L., Xie X.L., Ren Y.L., Shen Z.Q., Wang F., Shen M., Eypórsdóttir E., Hallsson J.H., Kiseleva T., Kantanen J., Li M.H. Genome-wide association analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among sheep breeds // *Front. Genet.* – 2018. – № 9. – Pp. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00118>.
73. Yu G., Xiang H., Tian J., Yin J., Pinkert C.A., Li Q., Zhao X. Mitochondrial haplotypes influence metabolic traits in porcine transmitochondrial cybrids // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 13118. <https://doi.org/10.1038/srep13118>.
74. Zamir S., Rozov A., Gootwine E. Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine // *Vet. Rec.* – 2009. – № 165. – Pp. 265–266. <https://doi.org/10.1136/vr.165.9.265>.
75. Zheng J., Wang Z., Yang H., Yao X., Yang P., Ren C.F., Wang F., Zhang Y.L. Pituitary transcriptomic study reveals the differential regulation of lncRNAs and mRNAs related to prolificacy in different FecB genotyping sheep // *Genes (Basel).* – 2019. – № 10. – Pp. 1–17 <https://doi.org/10.3390/genes10020157>.
76. Zhou M., Pan Z., Cao X., Gu X., He X., Sun Q., Di R., Hu W., Wang X., Zhang X., Zhang J., Zhang C., Liu Q., Chu M. Single nucleotide polymorphisms in the HIRA gene affect litter size in Small Tail Han sheep // *Animals.* – 2018. – № 8. – P. 71. <https://doi.org/10.3390/ani8050071>.
77. Zhou S., Yu H., Zhao X., Cai B., Ding Q., Huang Y., Li Yaxin, Li Yan, Niu Y., Lei A., Kou Q., Huang X., Petersen B., Ma B., Chen Y., Wang X. Generation of gene-edited sheep with a defined Booroola fecundity gene (FecBB) mutation in bone morphogenetic protein receptor type 1B (BMPR1B) via clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/CRISPR-associated (Cas) 9 // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2018. – № 30. – Pp. 1616–1621. <https://doi.org/10.1071/RD18086>.

TO THE ISSUE OF GENETIC IMPROVEMENT OF PROLIFICACY IN SHEEP

M.I. SELIONOVA¹, A.-M.M. AYBAZOV²

(¹Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy,

²North Caucasus Federal Agrarian Research Centre)

Most sheep breeds are low-prolific, which, along with other reasons, leads to low profitability of the industry. In intensive systems of industrial sheep breeding, high prolificacy of sheep can increase the efficiency of sheep production. Cross-breeding of low-prolific breeds with high-prolific breeds has been the main means of genetic improvement of prolificacy, while intra-breed selection has been considered relatively ineffective due to low heritability of the trait. Mutations that reliably affect ovulation rate and hence lamb numbers have been found in several breeds around the world in genes designated as “major genes”. Most of these mutations are mapped in genes related to the TGFβ superfamily. Genotyping for these major genes permits the use of a marker-assisted selection method for crossbreeding to introduce useful mutations into new breeds. Mitochondrial DNA analysis, whole genome association studies (GWAS), whole genome sequencing, transcriptome analysis and proteomic studies of high- and low-prolific sheep have identified additional

genetic variations with moderate or minor effects on prolificacy. Using information on polymorphisms in these “medium genes” and “minor genes” may facilitate selection work for higher prolificacy within a particular production system. Although high prolificacy is associated with a risk of pregnancy toxemias, increased embryonic mortality, reduced lamb survival in early postnatal ontogeny, and a high risk of shortening the productive longevity of sheep, the prospect is to identify a set of genes with moderate effects on prolificacy.

Key words: sheep, prolificacy genes, gene introgression

References

1. Aybazov A. – M.M., Mamontova T.V. Efficient Reproduction of Sheep and Goats: Monograph. Stavropol’: “Stavropol’-Servis-Shkola”, 2020: 212. (In Rus.)
2. Deykin A.V., Selionova M.I., Krivoruchko A.Yu., Kovalenko D.V., Trukhachev V.I. Genetic Markers in Meat Sheep Breeding. Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii. 2016; 20; 5: 576–583. URL: <https://doi.org/10.18699/VJ16.139> (In Rus.)
3. Marzanov N.S., Malyuchenko O.P., Koretskaya E.A., Marzanova S.N., Marzanova L.K., Timoshenko Yu.I., Fayzullaev F.R. Characteristics of the Romanovskaya Breed According to the BMP-15 Locus Responsible for the Multiplicity of Sheep. Rossiyskaya sel’skokhozyaystvennaya nauka. 2019; 3: 47–50. <https://doi.org/10.31857/S2500–26272019347–50> (In Rus.)
4. Trukhachev V.I., Selionova M.I., Krivoruchko A.Yu., Aybazov A.M.M. Genetic Markers of Meat Productivity of Sheep (*Ovis aries* L.). Communication I. Myostatin, calpain, calpastatin. Sel’skokhozyaystvennaya biologiya. 2018; 53; 6: 1107–1119. URL: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1107rus>. (In Rus.)
5. Abdoli R., Mirhoseini S.Z., Ghavi Hossein-Zadeh N., Zamani P., Ferdosi M.H., Gondro C. Genome-wide association study of four composite reproductive traits in Iranian fat-tailed sheep. *Reprod. Fertil. Dev.* 2019; 31: 1127–1133 URL: <https://doi.org/10.1071/RD18282>
6. Aboul-Naga A.M. Finnsheep and their crosses under subtropical conditions. *Agric. Food Sci.* 1988; 60: 473–480. URL: <https://doi.org/10.23986/afsci.72323>
7. Ap Dewi I., Owen J.B., El-Sheikh A., Axford R.F.E., Beigi-Nassiri M. Variation in ovulation rate and litter size of Cambridge sheep. *Animal Science.* 1996; 62: 489–494. URL: <https://doi.org/10.1017/S1357729800015022>
8. Bolormaa S., Brown D.J., Swan A.A., van der Werf J.H.J., Hayes B.J., Daetwyler H.D. Genomic prediction of reproduction traits for Merino sheep. *Anim. Genet.* 2017; 48: 338–348. URL: <https://doi.org/10.1111/age.12541>
9. Boylan W. Crossbreeding for fecundity. In: Land R., Robinson D. (Eds.). *Genetics of Reproduction in Sheep*. Butterworth, London, UK, 1985: 19–24.
10. Butterworths Kenyon P.R., Roca Fraga F.J., Blumer S., Thompson A.N. Triplet lambs and their dams—a review of current knowledge and management systems. *New Zeal. J. Agric. Res.* 2019; 62: 399–437. URL: <https://doi.org/10.1080/00288233.2019.1616568>
11. Byrne T.J., Ludemann C.I., Amer P.R., Young M.J. Broadening breeding objectives for maternal and terminal sheep. *Livest. Sci.* 2012; 144: 20–36. URL: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.10.010>
12. Carlson D.F., Lancto C.A., Zang B., Kim E.–S., Walton M., Oldeschulte D., Seabury C., Sonstegard T.S., Fahrenkrug S.C. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34: 479–481. URL: <https://doi.org/10.1038/nbt.3560>
13. Chaudhari A., Ramanujam R., Ragothaman V. Effect of Booroola fecundity (FeCB) gene on litter size and scope for use in restoration of Nilagiri sheep from threatened status. *Rev. Agrária Acadêmica.* 2019; 2: 11–16.

14. *Chen H.Y., Shen H., Jia B., Zhang Y.S., Wang X.H., Zeng X.C.* Differential gene expression in ovaries of Qira black sheep and Hetian sheep using RNA-Seq technique. *PLoS One.* 2015; 10; e0120170. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120170>
15. *Chen X., Wang D., Xiang H., Dun W., Brahi D.O.H., Yin T., Zhao X.* Mitochondrial DNA T7719G in tRNA-Lys gene affects litter size in Small-tailed Han sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2017; 8: 31. URL: <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0160-x>
16. *Chong Y., Liu G., Jiang X.* Effect of BMP15 gene on litter size of sheep in China: a meta-analysis. *Anim. Reprod. Sci.* 2019; 210: 106175. URL: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.106175>
17. *Dash S., Maity A., Bisoi P.C., Palai T.K., Polley S., Mukherjee A., De S.* Coexistence of polymorphism in fecundity genes *bmpr 1b* and *gdf 9* of indian kendrapada sheep. *Explor Anim. Med. Res.* 2017; 7: 33–38.
18. *Davis G.H.* Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 2005; 37: 11–23. URL: <https://doi.org/10.1051/gse:2004026>
19. *Davis G.H., Galloway S.M., Ross I.K., Gregan S.M., Ward J., Nimbkar B.V., Ghalsasi P.M., Nimbkar C., Gray G.D., Subandriyo Inounu I., Tiesnamurti B., Martyniuk E., Eythorsdottir E., Mulsant P., Lecerf F., Hanrahan J.P., Bradford G.E., Wilson T.* DNA tests in prolific sheep from eight countries provide new evidence on origin of the booroola (*FecB*) mutation. *Biol. Reprod.* 2002; 66: 1869–1874. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.6.1869>
20. *Dinçel D., Ardiçli S., Şamli H., Balci F.* Genotype frequency of *FecXB* (Belclare) mutation of *BMP15* gene in Chios (Sakiz) sheep. *Uludağ Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.* 2018; 37: 1–5. URL: <https://doi.org/10.30782/uluvfd.413857>
21. *Drouilhet L., Mansanet C., Sarry J., Tabet K., Bardou P., Woloszyn F., Lluch J., Harichaux G., Viguié C., Monniaux D., Bodin L., Mulsant P., Fabre S.* The highly prolific phenotype of lacaune sheep is associated with an ectopic expression of the *B4GALNT2* gene within the ovary. *PLoS Genet.* 2013; 9; e1003809. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003809>
22. *Dwyer C.M., Conington J., Corbiere F., Holmøy I.H., Muri K., Nowak R., Rooke J., Vipond J., Gautier J.M.* Invited review: improving neonatal survival in small ruminants: science into practice. *Animal.* 2016; 10: 449–459. URL: <https://doi.org/10.1017/S1751731115001974>
23. *Fahmy M.H., Davis G.H.* Breeds with newly discovered genes for prolificacy. In: *Fahmy M.H. (ed.): Prolific Sheep.* CAB International, Wallingford, UK, 1996: 174–177.
24. FAOSTAT, 2021. URL: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL> (Access date: 31.03.23).
25. *Fariello M. –I., Servin B., Tossier-Klopp G., Rupp R., Moreno C., Cristobal M.S., Boitard S.* Selection signatures in worldwide sheep populations. *PLoS One.* 2014; 9; e103813. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103813>
26. *Fogarty N.M.* A review of the effects of the Booroola gene (*FecB*) on sheep production. *Small Rumin. Res.* 2009; 85: 75–84. URL: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.08.003>
27. *Garel M., Cugnasse J.M., Gaillard J.M., Loison A., Gibert P., Douvre P., Dubray D.* Reproductive output of female mouflon (*Ovis gmelini musimon* × *Ovis sp.*): a comparative analysis. *J. Zool.* 2005; 266: 65–71. <https://doi.org/10.1017/S0952836905006667>
28. *Gates P.J., Urioste J.I.* Heritability and sire genetic trend for litter size in Swedish sheep estimated with linear and threshold models. *Acta Agric. Scand. Sect. A – Anim. Sci.* 1995; 45(4): 228–235. URL: <https://doi.org/10.1080/09064709509413081>
29. *Gelinsky E., Hilbeck A.* European Court of Justice ruling regarding new genetic engineering methods scientifically justified: a commentary

- on the biased reporting about the recent ruling. *Environ. Sci. Eur.* 2018; 30(1): 52. URL: <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0182-9>
30. *Gholizadeh M., Rahimi-Mianji G., Nejati-Javaremi A., De Koning D.J., Jonas E.* Genomewide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep. *J. Genet.* 2014; 93: 489–493. URL: <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0372-1>
31. *Gootwine E.* Meta-analysis of morphometric parameters of late-gestation fetal sheep developed under natural and artificial constraints. *J. Anim. Sci.* 2013; 91(1): 111–119. URL: <https://doi.org/10.2527/jas.2013-5363>
32. *Gootwine E.* Mini review: breeding Awassi and Assaf sheep for diverse management conditions. *Trop. Anim. Health Prod.* 2011; 43: 1289–1296. URL: <https://doi.org/10.1007/s11250-011-9852-y>
33. *Gootwine E., Goot H.* Lamb and milk production of Awassi and East-Friesian sheep and their crosses under Mediterranean environment. *Small Ruminant Research.* 1996; 20: 255–260. URL: [https://doi.org/10.1016/0921-4488\(95\)00807-1](https://doi.org/10.1016/0921-4488(95)00807-1)
34. *Heaton M.P., Smith T.P.L., Freking B.A., Workman A.M., Bennett G.L., Carnahan J.K., Kalbfleisch T.S.* Using sheep genomes from diverse U.S. Breeds to identify missense variants in genes affecting fecundity. *F1000Research.* 2017; 6: 1303. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12216.1>
35. *Jia J., Chen Q., Gui L., Jin J., Li Y., Ru Q., Hou S.* Association of polymorphisms in bone morphogenetic protein receptor-1B gene exon-9 with litter size in Dorset, Mongolian, and Small Tail Han ewes. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 2019; 32: 949–955. URL: <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0541>
36. *Kijas J.W., Lenstra J.A., Hayes B., Boitard S., Porto Neto L.R., San Cristobal M., Servin B., McCulloch R., Whan V., Gietzen K., Paiva S., Barendse W., Ciani E., Raadsma H., McEwan J., Dalrymple B.* Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biol.* 2012; 10: e1001258. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001258>
37. *La Y., Liu Q., Zhang L., Chu M.* Single nucleotide polymorphisms in SLC5A1, CCNA1, and ABCC1 and the association with litter size in small-tail Han sheep. *Animals.* 2019; 9: 432. URL: <https://doi.org/10.3390/ani9070432>
38. *La Y., Tang J., Guo X., Zhang L., Gan S., Zhang X., Zhang J., Hu W., Chu M.* Proteomic analysis of sheep uterus reveals its role in prolificacy. *J. Proteomics.* 2020; 210: 103526. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103526>
39. *Lassoued N., Benkhilil Z., Woloszyn F., Rejeb A., Aouina M., Rekik M., Fabre S., Bedhiaf-Romdhani S.* FecX Bar a Novel BMP15 mutation responsible for prolificacy and female sterility in Tunisian Barbarine Sheep. *BMC Genet.* 2017; 18: 43. URL: <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0510-x>
40. *Lv F.H., Agha S., Kantanen J., Colli L., Stucki S., Kijas J.W., Joost S., Li M.H., Marsan P.A.* Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep. *Mol. Biol. Evol.* 2014; 31: 3324–3343. URL: <https://doi.org/10.1093/molbev/msu264>
41. *Ma H., Fang C., Liu L., Wang Q., Aniwashi J., Sulaiman Y., Abudilaheman K., Liu W.* Identification of novel genes associated with litter size of indigenous sheep population in Xinjiang, China using specific-locus amplified fragment sequencing technology. *Peer J.* 2019; 7: e8079. URL: <https://doi.org/10.7717/peerj.8079>
42. *Martin P., Raoul J., Bodin L.* Effects of the FecL major gene in the Lacaune meat sheep population. *Genet. Sel. Evol.* 2014; 46: 48. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-46-48>
43. *McNatty K.P., Heath D.A., Clark Z., Reader K., Juengel J.L., Pitman J.L.* Ovarian characteristics in sheep with multiple fecundity genes. *Reproduction.* 2017; 153: 233–240. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0587>

44. Meadows J.R.S., Cemal I., Karaca O., Gootwine E., Kijas J.W. Five ovine mitochondrial lineages identified from sheep breeds of the near east. *Genetics*. 2007; 175: 1371–1379. URL: <https://doi.org/10.1534/genetics.106.068353>
45. Menéndez Buxadera A., Alexandre G., Mandonnet N. Discussion on the importance, definition and genetic components of the number of animals born in the litter with particular emphasis on small ruminants in tropical conditions. *Small Rumin. Res.* 2004; 54: 1–11. URL: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.10.007>
46. Miao X., Luo Q., Zhao H., Qin X. Ovarian proteomic study reveals the possible molecular mechanism for hyper prolificacy of Small Tail Han sheep. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27606. URL: <https://doi.org/10.1038/srep27606>
47. Miao X., Luo Q., Zhao H., Qin X. Ovarian transcriptomic analysis reveals the alternative splicing events associated with fecundity in different sheep breeds. *Anim. Reprod. Sci.* 2018; 198: 177–183. URL: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.09.017>
48. Nicol L., Bishop S.C., Pong-Wong R., Bendixen C., Holm L.E., Rhind S.M., McNeilly A.S. Homozygosity for a single base-pair mutation in the oocyte-specific GDF9 gene results in sterility in Thoka sheep. *Reproduction*. 2009; 138: 921–933. URL: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0193>
49. Nosrati M., Asadollahpour Nanaei H., Amiri Ghanatsaman Z., Esmailzadeh A. Whole genome sequence analysis to detect signatures of positive selection for high fecundity in sheep. *Reprod. Domest. Anim.* 2019; 54: 358–364. URL: <https://doi.org/10.1111/rda.13368>
50. Notter D.R. Genetic aspects of reproduction in sheep. *Reprod. Domest. Anim.* 2008; 2: 122–128. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01151.x>
51. Piper L.R., Bindon B.M., Davis G.H. The single gene inheritance of the high litter size of the booroola merino. In: Land R.B., Robinson D.W. (Eds.). *Genetics of Reproduction in Sheep*. Butterworths, London: Elsevier, 1985: 115–125. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-407-00302-6.50016-7>
52. Pokharel K., Peippo J., Honkatukia M., Seppälä A., Rautiainen J., Ghanem N., Hamama T.M., Crowe M.A., Andersson M., Li M.H., Kantanen J. Integrated ovarian mRNA and miRNA transcriptome profiling characterizes the genetic basis of prolificacy traits in sheep (*Ovis aries*). *BMC Genomics*. – 2018; 19: 1–17. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4400-4>
53. Praveena K., Ramana D.B.V., Pankaj P.K. Booroola Gene (FecB) Polymorphism and its Liaison with Litter Size in Indigenous Sheep Breeds of Telangana, India. *J. Anim. Res.* 2017; 7: 227–231. URL: <https://doi.org/10.5958/2277-940X.2017.00034.1>
54. Raoul J., Palhière I., Astruc J.M., Swan A., Elsen J.M. Optimal mating strategies to manage a heterozygous advantage major gene in sheep. *Animal*. 2018; 12: 454–463. URL: <https://doi.org/10.1017/S1751731117001835>
55. Razungles J., Tchamitchian L., Bibe B., Lefevre C., Brunel J., Ricordeau G. The performance of Romanov crosses and their merits as a basis for selection. In: Land R., Robinson D. (Eds.). *Genetics of Reproduction in Sheep*. Butterworths, London: Elsevier, 1985: 39–45.
56. Reicher S., Gertler A., Seroussi E., Shpilman M., Gootwine E. Biochemical and in vitro biological significance of natural sequence variation in the ovine leptin gene. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2011; 173: 63–71. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.030>
57. Ruan J., Xu J., Chen-Tsai R.Y., Li K. Genome editing in livestock: Are we ready for a revolution in animal breeding industry? *Transgenic Res.* 2017; 26: 715–726. URL: <https://doi.org/10.1007/s11248-017-0049-7>
58. Rummel T., Valle Zàrate A., Gootwine E. The world wide gene flow of the improved awasi and assaf sheep breeds from Israel. In: Valle Zàrate A., Musavaya K.,

- Schäfer C. (Eds.). Gene Flow in Animal Genetic Resources: A Study on Status, Impact and Trends. GTZ, BMZ. 2006: 305–358.
59. Safari E., Fogarty N.M., Gilmour A.R. A review of genetic parameter estimates for wool, growth, meat and reproduction traits in sheep. *Livest. Prod. Sci.* 2005; 92: 271–289. URL: <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.09.003>
60. SanCristobal-Gaudy M., Bodin L., Elsen J. – M., Chevalet C. Genetic components of litter size variability in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 2001; 33: 249. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-33-3-249>
61. Sinclair K.D., Rutherford K.M.D., Wallace J.M., Brameld J.M., Stöger R., Alberio R., Sweetman D., Gardner D.S., Perry V.E.A., Adam C.L., Ashworth C.J., Robinson J.E., Dwyer C.M. Epigenetics and developmental programming of welfare and production traits in farm animals. *Reprod. Fertil. Dev.* 2016; 28: 1443–1478. URL: <https://doi.org/10.1071/RD16102>
62. Souza C.J.H., McNeilly A.S., Benavides M.V., Melo E.O., Moraes J.C.F. Mutation in the protease cleavage site of GDF9 increases ovulation rate and litter size in heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes. *Anim. Genet.* 2014; 45: 732–739. URL: <https://doi.org/10.1111/age.12190>
63. Talebi R., Ahmadi A., Afraz F., Sarry J., Woloszyn F., Fabre S. Detection of single nucleotide polymorphisms at major prolificacy genes in the Mehraban sheep and association with litter size. *Ann. Anim. Sci.* 2018; 18: 685–698. URL: <https://doi.org/10.2478/aoas-2018-0014>
64. Thomas D.L. Performance and utilization of Northern European short-tailed breeds of sheep and their crosses in North America: a review. *Animal.* 2010; 4: 1283–1296. URL: <https://doi.org/10.1017/S1751731110000856>
65. Tian Z.L., Tang J.S., Sun Q., Wang Y.Q., Zhang X.S., Zhang J.L., Chu M.X. Tissue expression and polymorphism of sheep SmaD1 gene and their association with litter size. *Sci. Agric. Sin.* 2019; 52: 755–766. URL: <https://doi.org/10.3864/j.issn.0578-1752.2019.04.015>
66. Trukhachev V., Skripkin V., Kvochko A., Yatsyk O., Krivoruchko A., Kulichenko A., Kovalev D., Pisarenko S., Volynkina A., Selionova M., Aybazov M., Shumaenko S., Omarov A., Mamontova T. Polymorphisms of the IGF1 gene in Russian sheep breeds and their influence on some meat production parameters. *Slovenian Veterinary Research.* 2016; 53; 2: 77–83. EDN XFOXBX.
67. Vera M., Aguion M., Bouza C. Detection of grivette BMP15 prolificacy variant (FecX) in different sheep breeds presented in Galicia (NW Spain). *Gene Rep.* 2018; 12: 109–114. URL: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2018.06.008>
68. Wang D., Ning C., Xiang H., Zheng X., Kong M., Yin T., Liu J., Zhao X. Polymorphism of mitochondrial tRNA genes associated with the number of pigs born alive. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2018; 9: 86. URL: <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0299-0>
69. Wilson T., Wu X. – Y., Juengel J.L., Ross I.K., Lumsden J.M., Lord E.A., Dadds K.G., Walling G.A., McEwan J.C., O'Connell A.R., McNatty K.P., Montgomery G.W. Highly prolific booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. *Biol. Reprod.* 2001; 64: 1225–1235. URL: <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.4.1225>
70. Wolfová M., Wolf J., Krupová Z., Margetin M. Estimation of economic values for traits of dairy sheep: II. Model application to a production system with one lambing per year. *J. Dairy Sci.* 2009; 92: 2195–2203. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1412>
71. Wu G., Bazer F.W., Satterfield M.C., Li X., Wang X., Johnson G.A., Burghardt R.C., Dai Z., Wang J., Wu Z. Impacts of arginine nutrition

on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids*. 2013; 45(2): 241–256. URL: <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1515-z>

72. Xu S.S., Gao L., Xie X.L., Ren Y.L., Shen Z.Q., Wang F., Shen M., Eypórsdóttir E., Hallsson J.H., Kiseleva T., Kantanen J., Li M.H. Genome-wide association analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among sheep breeds. *Front. Genet.* 2018; 9: 1–14. URL: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00118>

73. Yu G., Xiang H., Tian J., Yin J., Pinkert C.A., Li Q., Zhao X. Mitochondrial haplotypes influence metabolic traits in porcine transmitochondrial cybrids. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13118. URL: <https://doi.org/10.1038/srep13118>

74. Zamir S., Rozov A., Gootwine E. Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixinmeglumine. *Vet. Rec.* 2009; 165: 265–266. URL: <https://doi.org/10.1136/vr.165.9.265>

75. Zheng J., Wang Z., Yang H., Yao X., Yang P., Ren C.F., Wang F., Zhang Y.L. Pituitary transcriptomic study reveals the differential regulation of lncRNAs and mRNAs related to prolificacy in different FecB genotyping sheep. *Genes (Basel)*. 2019; 10: 1–17. URL: <https://doi.org/10.3390/genes10020157>

76. Zhou M., Pan Z., Cao X., Gu X., He X., Sun Q., Di R., Hu W., Wang X., Zhang X., Zhang J., Zhang C., Liu Q., Chu M. Single nucleotide polymorphisms in the HIRA gene affect litter size in Small Tail Han sheep. *Animals*. 2018; 8: 71. URL: <https://doi.org/10.3390/ani8050071>

77. Zhou S., Yu H., Zhao X., Cai B., Ding Q., Huang Y., Li Yaxin, Li Yan, Niu Y., Lei A., Kou Q., Huang X., Petersen B., Ma B., Chen Y., Wang X. Generation of gene-edited sheep with a defined Booroola fecundity gene (FecBB) mutation in bone morphogenetic protein receptor type 1B (BMPR1B) via clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR)/CRISPR-associated (Cas) 9. *Reprod. Fertil. Dev.* 2018; 30: 1616–1621. URL: <https://doi.org/10.1071/RD18086>

Селионова Марина Ивановна, д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий кафедрой разведения, генетики и биотехнологии животных, РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева; 127550, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимирязевская, 52; e-mail: selionova@rgau-msha.ru; тел.: (499) 976–34–34

Айбазов Али-Магомет Муссаевич, д-р с.-х. наук, профессор, главный научный сотрудник, Всероссийский НИИ овцеводства и козоводства – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр»; 355004, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 15; e-mail: velikii-1@yandex.ru; тел.: (8652) 71–95–59

Marina I. Selionova, DSc (Bio), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Animal Breeding, Genetics and Biotechnology, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (49, Timiryazevskaya Str., Moscow, 127434, Russian Federation; phone: (499) 976–34–34; E-mail: selionova@rgau-msha.ru)

Ali-Magomet M. Aybazov, DSc (Ag), Professor, Chief Research Associate, North Caucasus Federal Agrarian Research Centre (15, Zootekhnicheskiy Lane, Stavropol, 355002, Russian Federation; phone: (8652) 71–95–59; E-mail: velikii-1@yandex.ru)