

ВЕТЕРИНАРИЯ и ЗООТЕХНИЯ

УДК 636.2:636.082.1:612.6

DOI:10.31677/2072-6724-2021-59-2-91-105

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРИНА У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

¹О.И. Себежко, кандидат биологических наук, доцент¹К.Н. Нарожных, кандидат биологических наук,
заведующий лабораторией¹О.С. Короткевич, доктор биологических наук, профессор¹Д.А. Александрова, студент²И.Н. Морозов, старший преподаватель¹Новосибирский государственный аграрный университет,
Новосибирск, Россия²Кузбасская государственная сельскохозяйственная академия, Кемерово, Россия

E-mail: sebezkhkonok@ngs.ru

Ключевые слова: зоостерол, холестерин, крупный рогатый скот, содержание холестерина в молоке, синдром дефицита холестерина

Реферат. В литературном обзоре рассматриваются современные представления о метаболизме холестерина, протекающем в физиологических условиях. Гомеостаз холестерина в организме определяется его эндогенным синтезом, переходом в клетку из плазмы в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), освобождением из клеток в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Подробно охарактеризованы молекулярно-генетические механизмы регуляции гомеостаза холестерина. Гены биосинтеза холестерина у основных многоклеточных животных были унаследованы от их последнего общего эукариотического предка и эволюционно консервативны для биосинтеза холестерина. Некодирующие варианты однонуклеотидных полиморфизмов могут в значительной степени способствовать фенотипической изменчивости холестерина, а миссенс-варианты, приводящие к замене аминокислот в белках, могут оказывать ощутимое влияние на фенотипическую вариабельность. Сформированы и достаточно полно представлены современные аспекты гомеостаза холестерина у крупного рогатого скота. При отсутствии экзогенного поступления баланс холестерина у крупного рогатого скота поддерживается путём эндогенного синтеза, протекающего главным образом в печени, поступления липопротеинов, а также механизмов обратного транспорта. Данный обзор даёт представление о том, что устойчивость гомеостаза может быть достигнута только при комплексном взаимодействии всех систем (транспортных, энзимных, рецепторных), участвующих в этом процессе. Представлен анализ последних научных работ, затрагивающих проблему содержания и регуляции холестерина в молоке коров. Описаны значимые однонуклеотидные полиморфизмы, локализованные в генах ACAT2, LDLR, DGAT, AGPAT1, участвующих в обмене холестерина в печени или его транспорте и ассоциированные с уровнем холестерина в молоке. Часть обзора посвящена синдрому дефицита холестерина у крупного рогатого скота голштинской породы (HCD). Представлены современные

данные о распространённости, молекулярно-генетических основах, клинико-лабораторные проявления синдрома.

CONTEMPORARY ASPECTS OF CHOLESTEROL METABOLISM IN CATTLE

¹**O.I. Sebezsko**, candidate of biological sciences, associate professor

¹**K.N. Narozhnykh**, candidate of biological sciences, head of the laboratory

¹**O.S. Korotkevich**, Doctor of Biological Sciences, Professor

¹**D.A. Alexandrova**, student

²**I.N. Morozov**, senior lecturer

¹Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

²Kuzbass State Agricultural Academy, Kemerovo, Russia

Key words: zoosterol, cholesterol, cattle, cholesterol content in milk, cholesterol deficiency syndrome.

Abstract. The literature review presents the current understanding of cholesterol metabolism occurring under physiological conditions. The homeostasis of cholesterol in the body is determined by its endogenous synthesis, the transition to the cell from plasma as part of low-density lipoproteins (LDL), the release of their cells as part of high-density lipoproteins (HDL). The molecular-genetic mechanisms of regulation of cholesterol homeostasis are described in detail. The genes for cholesterol biosynthesis in major multicellular animals were inherited from their last common eukaryotic ancestor and are evolutionarily conserved for cholesterol biosynthesis. Non-coding variants of single-nucleotide polymorphisms can significantly contribute to the phenotypic variability of cholesterol, and missense variants that lead to the replacement of amino acids in proteins can have a significant effect on the phenotypic variability. The modern aspects of cholesterol homeostasis in cattle are formed and sufficiently fully presented. During absence of exogenous intake, the balance of cholesterol in cattle is maintained by endogenous synthesis, occurring mainly in the liver; the intake of lipoproteins, as well as reverse transport mechanisms. This review gives an idea that the stability of homeostasis can be achieved only with the complex interaction of all systems (transport, enzyme, receptor) involved in this process. The analysis of the latest scientific works concerning the problem of the content and regulation of cholesterol in cow's milk is presented. Significant single-nucleotide polymorphisms localized in the ACAT2, LDLR, DGAT, and AGPAT1 genes involved in the exchange of cholesterol in the liver or its transport and associated with the level of cholesterol in milk are described. Part of the review is devoted to cholesterol deficiency syndrome in Holstein cattle (HCD). Modern data on the prevalence, molecular and genetic basis, clinical and laboratory manifestations of the syndrome are presented.

Холестерин – важнейший в биологическом отношении представитель зоостеролов, играющий определяющую роль в ключевых физиологических процессах организма животных. Собственно он и является маркером животных организмов, поскольку имеется только у представителей животного мира. Обнаружение холестерина в остатках дикинсоний, населявших Землю 635—542 млн лет назад, позволяет считать эти мягкотелые организмы первыми животными Земли [1].

Гены биосинтеза холестерина у основных многоклеточных животных были унаследованы от их последнего общего эукариотического предка и эволюционно консервативны для биосинтеза холестерина [2].

Несмотря на огромное количество научных публикаций, посвященных обмену холестерина, основной объем информации сосредоточен вокруг проблемы гиперхолестеринемии и ее связи с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца у человека. Метаболизм

же холестерина у крупного рогатого скота, как собственно и всех жвачных, всё ещё недостаточно описан и далеко не ясен. Закономерны существующие различия в концентрации холестерина между породами крупного рогатого скота, представителями отдельных линий или семейств, а также у отдельных животных в разные периоды онтогенеза и хозяйственного использования.

Метаболизм холестерина. Холестерин, или холестерол, как одноатомный циклический гидрофобный спирт выполняет в метаболизме жирных кислот важнейшую физико-химическую и биохимическую функцию. В реакциях этерификации, реагируя ковалентно, он превращает полярные жирные кислоты в неполярные, в эфиры холестерина. Собственно сам спирт холестерин не является липидом. Липиды – это эфиры холестерина с жирными кислотами. Холестерол, являясь неполярной молекулой, транспортируется в плазме крови в составе липопротеиновых частиц. Структурную основу липопротеинов составляют белки апопротеины. Под общим холестерином понимают холестерин, входящий в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) [3–5].

Гомеостаз холестерина в организме определяется его эндогенным синтезом, переходом в клетку из плазмы в составе ЛПНП, освобождением их клеток в составе ЛПВП. Ключевым предшественником синтеза холестерола, как и всех стероидов, является ацетил-коэнзим-А (КоА). Из ацетил-КоА во всех ядродержащих клетках организма происходит синтез холестерина. При этом наиболее активно данный процесс происходит в гепатоцитах, поскольку здесь наиболее активно экспрессируется ГМГ-КоА-редуктаза. Фермент мевалонового пути – ГМГ-КоА-редуктаза (HMGCoAR-3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза). HMGCoAR является ключевым ферментом биосинтеза холестерина, катализирует биосинтез мевалоновой кислоты, тем самым лимитируя метаболический путь синтеза холестерина. Процесс биосинтеза холестерина состоит по меньшей мере из 21 реак-

ции, которые начинаются с преобразования ацетоацетил КоА. В ферментативные реакции биосинтеза холестерина, протекающие в цитоплазме клеток, помимо ГМГ-КоА-редуктазы, вовлечены не менее значимые HMGCoAS (3-гидрокси-метилглутарил-коэнзим-синтаза), ФДФТ (FDFT–фарнезилдифосфат-фарнезилтрансфераза). Фермент ФДФТ действует на первом этапе биосинтеза холестерина [3–7].

Свободный холестерин в клетке требует переэтерификации, которая осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме с помощью фермента АСАТ–ацилхолестеринтрансферазы (ACAT acyl-coenzyme A: cholest-erolacyltransferase). Изоформа АСАТ2 экспрессируется в кишечнике и печени, где обеспечивает эфиры холестерина для транспорта в липопротеины [8]. Помимо важной роли АСАТ2 в метаболизме холестерина в печени, он также важен для коэффициента зачатия (признак фертильности). Напряженность биосинтеза холестерина зависит от его количества, захватываемого в тонком кишечнике и поступающего в печень.

Не менее значимое место в метаболизме холестерина занимают процессы его выведения. Холестерол может выводиться печенью как напрямую в желчь, так и путём превращения в желчные кислоты. Главным ферментом, лимитирующим образование желчных кислот, является 7 α -гидроксилаза. Данный фермент является изоформой цитохрома P450, он катализирует гидроксирование холестерола с образованием 7 α -гидроксихолестерола (CYP7A1). Транспорт холестерина в кровь в виде липопротеидов очень низкой плотности, образование эфиров холестерола, транспорт свободного ХС в желчь при участии кассетных транспортеров ABCG5/G8, а также биосинтез жирных кислот (под контролем 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) являются основными путями выведения холестерола из гепатоцитов [7]. При этом желчные кислоты выступают в качестве транскрипционного фактора, регулируя активность фермента 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) путём механизма отрицательной обратной связи.

Гомеостаз холестерина у крупного рогатого скота. Механизмы гомеостаза холестерина формировались в процессе эволюции вследствие необходимой адаптации к меняющимся физиологическим потребностям в различных эколого-климатических условиях существования видов, популяций, пород животных, в том числе сельскохозяйственных. Уровень холестерина у телят при рождении низкий. По мере роста содержание его в крови увеличивается, появляются половые различия в концентрации. Например, в течение последнего месяца беременности и первых двух месяцев лактации наблюдаются резкие изменения липидного метаболизма, на что указывают изменения экспрессии аполипопротеинов (А-1, Е, А-IV, J) и связанные с ними изменения в концентрации общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов. На последнем месяце беременности наблюдалось уменьшение, а затем в первые два месяца лактации – увеличение данных показателей липидного обмена [9].

Крупный рогатый скот, как все млекопитающие, имеющие полный набор генов биосинтеза холестерина, может использовать как экзогенное поглощение, так и эндогенное производство для обеспечения необходимого уровня холестерина [3]. В значительной степени снабжение животных холестерином зависит от экзогенной абсорбции [4].

Изучение влияния наследственных факторов на фенотипическую изменчивость холестеринемии у крупного рогатого скота имеет значительное преимущество, поскольку рацион крупного рогатого скота практически весь период индивидуального развития в основном не содержит холестерина. В значительной степени это позволяет исключить из общей дисперсии данного показателя влияние средовых факторов. Но даже принимая во внимание факт того, что рацион крупного рогатого скота будет содержать незначительное количество данного спирта, уровень общего холестерина у коров является достаточно сложным признаком, зависящим от напряжённости его синтеза, характера усвоения

пищи, адаптационных возможностей животных и мобилизации резервов организма.

В большинстве случаев за нормативные показатели общего холестерина в сыворотке крови крупного рогатого скота принимают значения от 2,0 до 6,0 ммоль/л [10–19]. И.Ю. Лебедева и др. [11] указывают уровень холестерина у голштинских коров в послелотельный период в пределах от 3,5 до 5,17 ммоль/л. При этом была установлена положительная корреляция между содержанием холестерина и сервис-периодом. В.Ю. Козловский [12] описывает низкие значения холестерина у коров-первотелок черно-пестрой породы различного происхождения – на уровне 2,07 – 2,15 ммоль/л. Л.Ю. Овчинникова и др. [13] представляют значения общего холестерина у голштинизированных телок черно-пестрой породы отечественной и американской селекции 18-месячного возраста в границах от $3,34 \pm 0,08$ до $4,27 \pm 0,17$ ммоль/л. При этом были установлены достоверные различия между группами животных различного происхождения. Уровень холестерина в возрасте 12 месяцев характеризовался более низкими значениями с достаточно высоким уровнем варьирования: от $2,72 \pm 0,13$ до $3,03 \pm 0,15$ ммоль/л. Телята 6-месячного возраста имели уровень общего холестерина в сыворотке крови от $2,90 \pm 0,12$ до $3,100 \pm 0,001$ ммоль/л. У дойных коров холмогорской породы различных генотипов по генам κ -казеина, β -лактоглобулина, пролактина, тиреоглобулина и соматотропина концентрация холестерина изменялась в диапазоне от 2,0 до 5,4 ммоль/л [14]. Для взрослых коров абердин-ангусской породы в возрасте 5–7 лет был описан холестерин в пределах $3,55 \pm 0,06$ и $4,07 \pm 0,29$ ммоль/л [15]. У коров герефордской породы австралийского мясного скота концентрация холестерина равнялась $3,28 \pm 0,21$, у телок – $2,75 \pm 0,13$ ммоль/л [16]. Н. Боголюбов и др. [17] установили влияние рационов кормления у коров голштинизированной черно-пестрой породы с удоем 7500 кг на содержание холестерина. При этом значения холестерина колебались от $3,35 \pm 0,11$ до $5,53 \pm 0,09$ ммоль/л.

Самыми низкими цифрами характеризовались значения холестерина у коров красно-пестрой породы: в группе матерей $1,83 \pm 0,13$, дочерей – $1,60 \pm 0,11$ ммоль/л. При этом не было выявлено генетической корреляции между показателем холестерина крови матерей и дочерей. Коэффициент наследуемости составил 0,00 [18]. У лактирующих коров джерсейской породы описан общий холестерин на уровне $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л с коэффициентом изменчивости 28,68% [19].

Таким образом, разведение разных пород крупного рогатого скота, различного происхождения, разнообразных генотипов на территориях с определёнными эколого-климатическими условиями, определённым видом кормления приводит к формированию характерного метаболического профиля, выражающегося в средних значениях содержания, характере и границах изменчивости, референсных интервалах общего холестерина.

Для крупного рогатого скота, как собственно и для всех позвоночных, холестерин является важнейшим стеролом. Этот циклический высокомолекулярный спирт выполняет важнейшие биологические функции, входя в состав всех биомембран, участвуя в синаптической передаче и обеспечивая функционирование сигнальных белков [5], являясь предшественником жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов. У коров черно-пестрой голштинской породы с глубоким уровнем депрессии овариальной функции, характеризующейся уменьшением размеров яичников, отсутствием желтых тел и фолликулами диаметром больше 3–4 мм, А.А. Соломахин и др. [10] отмечали снижение уровня общего холестерина в сыворотке крови на 14%. К. Molefe, M. Mwanza [20] описывают различный уровень гипохолестеринемии в сыворотке крови у коров пород брахман, африканер, их гибридов и нгуни с репродуктивными и гинекологическими проблемами: при абортах ($2,52 \pm 0,79$ ммоль/л), задержке плаценты ($3,18 \pm 0,61$) и пролапсе влагалища ($2,37 \pm 0,97$).

Молекулярно-генетическая регуляция метаболизма холестерина. Всего в обмене холестерина участвует около 300 белков.

Мутации кодирующих их генов приводят к нарушению как отдельных звеньев метаболизма данного зоостерола, так и всего обмена холестерина.

Оптимальный уровень холестерина в организме животных достигается за счёт контроля активности генов его биотрансформации. Многочисленные исследования последних лет подтверждают возможности регуляции экспрессии ферментов, необходимых для биосинтеза холестерина, на уровне транскрипции и дальнейших посттрансляционных этапах [21–23].

Важнейшее значение для гомеостаза холестерина имеют регуляторы экспрессии генов, участвующих одновременно в метаболизме широкого спектра липидов. Главным фактором регуляции обмена липидов являются белки, связывающие регуляторные элементы стерола, – SREBPs (Sterol regulatory element-binding proteins) Они выступают факторами транскрипции для более чем 30 генов биосинтеза холестерина и других липидов. В геноме крупного рогатого скота, как собственно и всех млекопитающих, представлены варианты генов, отвечающих за три вида данных белков: SREBP-1a, SREBP-1c и SREBP-2. Наиболее широким спектром действия характеризуется SREBP-1a. Он регулирует экспрессию множества генов, участвующих как в биосинтезе именно холестерина, так и жирных кислот и триглицеридов. SREBP-1c регулирует экспрессию генов, связанных с обменом жирных кислот.

С биосинтезом именно холестерина в первую очередь связан белок SREBP-2. Он является фактором транскрипции для ключевых ферментов биосинтеза холестерина: ГМГ-КоА-редуктазы (Hmgcr), гена LDLR, ГМГ-КоА-синтазы, фарнезилдифосфат синтазы, АТФ-цитратлиазы, сквален-синтазы. Не меньшее значение в регуляции гомеостаза холестерина занимает холестерин-чувствительный белок (Scap), активирующий расщепление SREBP-белка. SCAP – это интегральный мембранный белок со стерол-чувствительным доменом (SSD), расположенный в эндоплазматическом ретикулуме. При снижении

концентрации холестерина в клетке Scap сопровождается SREBP к ядру, где он активирует стероидные регуляторные элементы, локализуемые в контрольных областях генов метаболизма липидов. С другой стороны, избыток холестерина подавляет этот транспорт, связываясь в мембране со Scap [2, 24].

Ещё один механизм регуляции уровня внутриклеточного холестерина связан с поступлением его в клетку в составе частиц ЛПНП, осуществляемым с участием LDL рецептора LDLR (low density lipoprotein receptor). Семейство генов рецепторов липопротеинов низкой плотности состоит из белков клеточной поверхности, участвующих в опосредованном рецепторами эндоцитозе специфических лигандов. ЛПНП обычно связываются на клеточной мембране и попадают в клетку, а затем в лизосомы. Там белок липопротеинов деградирует, а холестерин становится доступным для воздействия микросомальным ферментом 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА) редуктазы, ограничивающим скорость синтеза холестерина. В то же время происходит взаимная стимуляция синтеза сложных эфиров холестерина. У человека мутации в гене LDLR вызывают аутосомно-доминантное расстройство – семейную гиперхолестеринемию. Экспрессия гена LDLR может регулироваться механизмами альтернативного сплайсинга, который приводит к появлению нескольких вариантов транскрипта гена LDLR. Транскрипционная активность данного гена регулируется по механизму обратной связи [24] под контролем уровня холестерина в клетке с помощью транскрипционных факторов белков – SREBP2 и LXR (Liver X Receptor – X-рецептор печени) [24, 25].

Белок LXR является одним из важнейших регуляторов гомеостаза холестерина и жирных кислот путём регуляции экспрессии SREBP как на уровне транскрипции, так и на посттрансляционных этапах. LXR предупреждает повышение уровня холестерина в клетке и стимулирует экспрессию ферментов и транспортеров, участвующих в обратном транспорте холестерина из клетки, в превращении холестерина в желчные кислоты и в

экскреции холестерина [25], активирует экспрессию гена ABCA1 (АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства А), что в конечном итоге способствует высвобождению холестерина из клеток печени. Кроме того, активность LXR приводит к снижению уровня рецепторов к ЛПНП путём усиления их деградации.

Другим регулятором экспрессии рецептора ЛПНП является PCSK9 – сериновая протеаза, участвующая в регуляции экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности и метаболизме АРОВ липопротеидов, ограничивающая поглощение частиц ЛПНП путем направления их рецепторов к лизосомам [25, 26].

Заслуживает внимания установленная взаимосвязь между холестерином жировой ткани и ферментом SOAT1 у крупного рогатого скота. SOAT1 (стерол-О-ацилтрансфераза, или ацил-коэнзим А: холестерин-ацилтрансфераза1) представляет собой внутриклеточный белок, который кодируется одноименным геном. Данный фермент, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, участвует в образовании сложных эфиров холестерина. Были выявлены аддитивные и доминирующие эффекты SNP rs134357240 в генах SOAT1, достоверно связанные с холестерином жировой ткани [27].

В ближайшее время можно ожидать появления работ, посвященных лизосомной кислотной липазе LAL во взаимосвязи с обменом холестерина у крупного рогатого скота. Данный фермент имеет важное значение в обмене липидов, осуществляя в лизосомах кислотный гидролиз сложных холестероловых эфиров до свободного холестерина и жирных кислот в клетке [28–30]. LAL-опосредованный липолиз связывает внутриклеточный липидный метаболизм с клеточными функциями через липолитические продукты, которые регулируют катаболические, анаболические и сигнальные пути [31–32].

У человека снижение активности гена LAL (lysosomal acid lipase gene) вызывает накопление эфиров холестерина, которое сопровождается накоплением жировой ткани в пе-

чени [33–35], а полное отсутствие его активности вызывает аутосомно-рецессивное заболевание, известное как болезнь Вольмана, характеризующееся накоплением жира в стенках кишечника и печени, приводящим к надпочечниковой недостаточности и смерти младенцев в первый год их жизни [36, 37]. В связи с тем, что LAL все чаще признается важным регулятором широкого спектра [38], хотелось бы увидеть работы, в которых охарактеризованы биохимические и структурные особенности ЛКЛ (лизосомальной кислой липазы), биологические механизмы, лежащие в основе генетической ассоциации между LAL и холестерином у крупного рогатого скота.

Регуляция содержания холестерина в молоке. Один из актуальных аспектов изучения вклада генетических факторов в обмен холестерина у крупного рогатого скота связан с выявлением генетического полиморфизма, влияющего на содержание холестерина в молоке [27, 39, 40]. Более глубокое понимание механизмов, обуславливающих содержание холестерина в молоке, будет способствовать отбору коров с желаемым его содержанием.

Холестерин – основной стерол в цельном молоке с концентрациями в диапазоне 0,1–0,3 г/л [41]. Это составляет всего 0,5% от доли жира. Однако из-за довольно большого содержания в современном рационе человека молока и молочных продуктов эти 0,5% обеспечивают второе место по вкладу в ежедневное потребление холестерина, особенно среди младенцев [42]. Примерно за 3 недели до отела и до 5–7 недель после родов скорость липолиза превышает скорость липогенеза в жировой ткани дойных коров [43]. В этот период липолиз обусловлен гормональными изменениями, которые связаны с родами и началом лактации, а также дефицитом энергии, вызванным высокой молочной продуктивностью и ограниченными возможностями введения кормовых добавок [44].

Сложившийся в последние десятилетия спрос населения развитых стран на здоровое питание и гипохолестериновую диету делает актуальными программы генетического от-

бора для снижения содержания холестерина в молоке. От 10 до 18% от общей фенотипической изменчивости содержания холестерина в коровьем молоке обусловлено генетическими факторами.

Сегодня установлены многие значимые SNPs, локализованные в генах, участвующих в обмене холестерина в печени или транспорте холестерина, в отношении которых предполагают потенциальную роль в регуляции содержания холестерина в молоке. Последние исследования выявили SNP, ассоциированные с уровнем холестерина молока, в генах ACAT2 и LDLR [27]. Участие продуктов генов ACAT и LDLR в регуляции метаболизма холестерина было описано нами выше. Данные исследования позволяют предположить наличие нескольких механизмов, регулирующих содержание холестерина в молоке.

В последнее время достаточно быстро накапливается информация о влиянии мутаций генов-кандидатов PPAR (рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом – peroxisome proliferator-activated receptors) у крупного рогатого скота на метаболизм жирных кислот, о PPAR в связи с признанием их потенциальной важности в регуляции содержания холестерина в молоке, в контроле синтеза молочного жира и формировании признака мраморности мяса [45].

Установлена роль генетического полиморфизма по гену диацилглицерол О-ацилтрансферазы DGAT. DGAT1 – важный фермент, принимающий участие в регуляции гомеостаза холестерина. В целом DGAT является важнейшим энзимом биосинтеза триглицеридов в клетках жировой ткани. Недостаток фермента приводит к альтерации синтеза жирных кислот в адипоцитах, скелетной мускулатуре. При этом происходит снижение уровня лактации у коров вплоть до агалактии. Ген DGAT1 расположен в центромерном регионе 14-й хромосомы крупного рогатого скота. Данный ген ассоциирован с величиной удоя и продуктивными характеристиками молока (выход молочного жира, процент жира, выход белка и процент белка) [46–49]. Исследованиями установлена ассоциация

SNP 232Lys с повышенной концентраций жира и насыщенных жирных кислот в молоке у коров разных пород. Продемонстрирована связь генетических полиморфизмов DGAT1 с высоким содержанием внутримышечного жира, мраморностью мяса. Выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в гене в DGAT1, ассоциированные с содержанием холестерина в молоке и объясняющие значительную часть фенотипической дисперсии – от 6,84 до 7,54 % [27]. Такие исследования подтверждают важную роль гена диацилглицерол О-ацилтрансферазы DGAT1 в регулировании содержания холестерина в молоке, молочной и жировой продуктивности, а также предлагают актуальные SNPs, которые могут быть полезны для отбора на молочную и жировую продуктивность и участия животных в программах разведения, нацеленных на снижение содержания холестерина в молоке.

Установлено, что ген AGPAT1 (1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 1; 1-ацилглицерин-3-фосфат-О-ацитилс-трансфераза 1) играет роль в синтезе липидов в мышцах ткани молочной железы у крупного рогатого скота [50]. Белок AGPAT1 участвует в биосинтезе фосфолипидов, триацилглицерина и сложного эфира холестерина и преобразует лизофосфатидную кислоту в фосфатидную. Сегодня установлены аддитивные и доминирующие эффекты SNP rs380643365 в генах AGPAT1, достоверно связанные с содержанием холестерина в жировой ткани [27].

Синдром дефицита холестерина HCD крупного рогатого скота. На сегодняшний день основное количество научных работ, связанных с обменом холестерина у крупного рогатого скота, имеет достаточно узкую направленность и сконцентрировано на синдроме дефицита холестерина HCD (haplotype cholesterol deficiency) – рецессивном генетическом дефекте крупного рогатого скота голштинской породы, который характеризуется гибелью телят в первые дни или месяцы жизни, а также влияет на успешность выращивания телят. Главным лабораторным син-

дромом является выраженная гипохолестеринемия и нарушение липидного обмена, а основным клиническим проявлением у гомозиготных особей – хроническая диарея, не поддающаяся терапии и приводящая к огромным экономическим потерям. Однако в некоторых российских популяциях голштинского скота не отмечено изменений уровня общего холестерина [51]. J.J. Gross и др. [52] предполагают, что эти эффекты не могут быть полностью очевидны у гетерозиготных носителей мутации APOB, что приводит к возможным неспецифическим симптомам снижения фертильности, роста и здоровья.

Гаплотип, связанный с дефицитом холестерина и обусловленный казуальной мутацией на хромосоме 11 крупного рогатого скота, зарегистрирован относительно недавно [53–55]. Выявленная при синдроме дефицита холестерина мутация обусловлена вставкой в 1299-ю п.н. мобильного элемента LTR (ERV2-1) между нуклеотидами 24 и 25 в экзоне 5 гена аполипопротеина В (APOB) [56].

Варианты гаплотипа дефицита холестерина, обусловленные потерей функции APOB, были установлены после проведения полногеномного поиска ассоциаций у крупного рогатого скота. Вариант APOB крупного рогатого скота представляет собой мутацию с потерей функции, аналогичную APOB-связанной семейной гипобеталипопротеинемии-1, демонстрируя неполную пенетрантность в отношении выражения клинических признаков для определенного возраста пораженных людей.

У телят, являющихся гомо- и гетерозиготными носителями мутации APOB, отмечается разная пенетрантность по фенотипическим проявлениям гаплотипа холестерина. Гомозиготы APOB с клиническим поражением CD показали слабое развитие, перемежающуюся диареею и гипохолестеринемией и, как следствие, ограниченную продолжительность жизни. Гетерозиготы с клиническим поражением CD демонстрируют снижение концентрации холестерина и триглицеридов в крови. В недавних сообщениях I.M. Häfliger и др. [57] предполагают, что APOB-ассоциированная

CD, скорее всего, представляет собой неполное доминантное наследственное метаболическое заболевание с неполной пенетрацией у гетерозигот.

В настоящее время синдром дефицита холестерина с разной частотой выявлен в различных популяциях голштинского скота в Китае, Германии [58]. Это связано с активным использованием родоначальника дефектного гаплотипа – канадского голштинского быка Maughlin Storm (1991 г. р.) и его потомства. Элитные производители играют важнейшую роль и в распространении генетических аномалий, в том числе с неустановленной казуальной мутацией. Распространение синдрома дефицита холестерина в популяциях голштинского скота во многих странах подчеркивает актуальность мониторинга всех аспектов влияния производителя на потомков.

Заключение. Исследования в отношении метаболизма и биохимического статуса крупного рогатого скота позволяют описывать механизмы взаимодействия генетической и средовой регуляции функционирования организма животных [59]. Изучение различных аспектов обмена холестерина, вопросов регуляции его гомеостаза, влияния генетических полиморфизмов – активно развивающееся направление в биологии, медицине, ветеринарии и зоотехнии. Это обусловлено многогранной ролью холестерина в фундаментальных процессах метаболизма, протекающих в организме человека или животных. Установление закономерностей в протекании

патофизиологических процессов при биосинтезе холестерина обусловлено крайне широким распространением в популяции людей разнообразных клинических вариантов метаболического синдрома, высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Естественно, в области медицины основное количество научных работ сконцентрировано на проблеме атеросклероза и его коррекции.

Сложившаяся в последние десятилетия тенденции в питании, направленные на употребление продуктов с пониженным содержанием холестерина, определяют актуальность изучения процессов метаболизма холестерина в животноводстве. Межпопуляционные и индивидуальные различия по частотам аллелей генов метаболизма липидов и обмена холестерина у крупного рогатого скота, частотам гаплотипов, особенностям сцепления генов обуславливают неодинаковый вклад генетических факторов в формирование уровня холестерина у разных пород крупного рогатого скота, в разных популяциях, у потомков разных производителей. При этом установленные взаимосвязи между уровнем холистеринемии и репродуктивным статусом крупного рогатого скота, открытие гаплотипа дефицита холестерина и расшифровка его генетической основы в популяции голштинов, расшифровка молекулярно-генетических механизмов, определяющих содержание холестерина в молоке, подчеркивают актуальность и значимость исследований в дальнейшем изучении обмена холестерина у коров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ancient steroids establish the Ediacaran fossil Dickinsonia as one of the earliest animals* / I. Bobrovskiy, J.M. Hope, J.J. Brocks [et al.] // *Science*. – 2018. – Vol. 361, N 6408. – P. 1246–1249.
2. *Evolution of the cholesterol biosynthesis pathway in animals* / Tingting Zhang, Dongwei Yuan, Jun Xie [et al.] // *Molecularly Biology and Evolution*. – 2019. – Vol. 36, N 11. – P. 2548 – 2556.
3. *Alphonse P.A., Jones P.J. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators* // *Lipids*. – 2016. – N 51. – P. 519–536.
4. *Cholesterol sensing, trafficking, and esterification* / T. Chang, C. Chang, N. Ohgami [et al.] // *The Annual Review of Cell and Developmental Biology*. – 2006. – N 22. – P. 129–157.
5. *George K.S., Wu S. Lipid raft: A floating island of death or survival* // *Toxicology and applied pharmacology*. – 2012. – Vol. 259. – P. 311–309.

6. *Метаболизм холестерина в макрофагах / А.В. Хотина, В.Н. Сухоруков, Д.А. Каширских [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 91–101.*
7. *Иванченкова Р.А., Гаценко В.П., Атькова Е.Р. Генетические аспекты желчеобразования // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 56–63.*
8. *Rudel L.L., Lee R.G., Parini P. ACAT2 Is a Target for Treatment of Coronary Heart Disease Associated With Hypercholesterolemia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2005. – N 25. – P. 1112–1118.*
9. *Changes in lipid metabolism during last month of pregnancy and first two months of lactation in primiparous cows – analysis of apolipoprotein expression pattern and changes in concentration of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides / A.K. Kurpińska, A. Jarosz, M. Ożgo [et al.] // Polish Journal of Veterinary Sciences. – 2015. – Vol. 18, N 2. – P. 291–298.*
10. *Биохимический статус коров-первотелок при разном уровне депрессии овариальной функции / А.А. Соломахин, О.С. Митяшова, Р.А. Рыков [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2015. – Т. 29, № 11. – С. 95–98.*
11. *Репродуктивный статус и биохимические показатели крови у голштинских коров с разной молочной продуктивностью в связи с обменом липидов в послелетельный период / И.Ю. Лебедева, В.Б. Лейбова, А.А. Соломатин [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – № 3(53). – С. 1180–1188.*
12. *Козловский В. Продуктивность черно-пестрых коров и показатели белкового и липидного обмена сыворотки крови // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 2(58). – С. 30.*
13. *Овчинникова Л.Ю., Бабич Е.А. Влияние генотипа на обмен веществ в организме молодняка крупного рогатого скота // Вестник мясного скотоводства. – 2017. – № 1(97). – С. 30.*
14. *Крупин Е.О. Нутригеномная обусловленность биохимических показателей сыворотки крови коров // Проблемы науки. – 2017. – №3 (16). – С. 20–25.*
15. *Габидулин В.М., Тагиров Х.Х., Алимова С.А. Связь полиморфизма гена TG-5 с элементным статусом крови у коров абердин-ангусской породы // Вестник БГАУ. – 2019. – № 2. – С. 61–66.*
16. *Мансурова М.С. Морфо-биохимические показатели крови завезенного австралийского мясного скота породы герефорд в весенний период года // Ветеринария сегодня. – 2017. – № 4 (23). – С. 14–16.*
17. *Боголюбова Н.В., Романов В.Н., Рыков Р.А. Особенности обменных процессов в организме коров с использованием в рационах комплекса дополнительного питания // Генетика и разведение животных. – 2019. – № 4. – С.92–97.*
18. *Ефимова Л.В., Зазнобина Т.В., Иванова О.В. Оценка влияния коров-матерей на показатели молока и крови дочерей // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. – 2019. – № 3. – С. 265–274.*
19. *Рыков Р.А., Гусев И.В. Физиолого-биохимические параметры крови коров разных пород // Вестник РГАТУ. – 2018. – № 4(40). – С. 42–46.*
20. *Molefe K., Mwanza M. Serum biochemistry in cows of different breeds presented with reproductive conditions // Onderstepoort Journal of Veterinary Research. – 2019. – Vol. 86, N 1. – P. 1–7.*
21. *Karbiener M., Glantschnig C., Scheideler M. Hunting the needle in the haystack – A guide to obtain biologically meaningful microRNA targets // International Journal of Molecular Sciences. – 2014. – Vol. 15, N 11. – P. 20266–20289.*
22. *Гуцол Л.О., Коришунова Е.Ю., Непомнящих С.Ф. Роль микроРНК в регуляции метаболизма холестерина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 144.*
23. *Эпигенетические факторы в атерогенезе: микроРНК / А.В. Смирнова, В.Н. Сухоруков, В.П. Карагодин, А.Н. Орехов // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 134–140.*

24. *Генные сети липидного метаболизма* / Н.А. Колчанов, М.И. Воевода, Т.Н. Кузнецова [и др.] // Бюллетень СО РАН. – 2006. – № 2. – С. 29–42.
25. *Beltowski J., Senczuk A. Liver X receptor (LXR) and the reproductive system – a potential novel target for therapeutic intervention* // Pharmacological reports. – 2010. – Vol. 62. – P. 15–27.
26. *Аверкова А.О. Pcsk9: регуляция биологической активности и связь с обменом жиров и углеводов* // Клиническая практика. – 2017. – Т. 8, №3. – С. 70–75.
27. *Targeted genotyping to identify potential functional variants associated with cholesterol content in bovine milk* / D.N. Do, F. Schenkel, F. Miglior [et al.] // Animal Genetics. – 2020. – Vol. 51, N 2. – P. 200–209.
28. *Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies* // Current Opinion in Lipidology. – 2018. – N 29. – P. 218–223.
29. *Dubland J.A., Francis G.A. Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism* // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2015. – N 3. – P. 3.
30. *Ataya F.S. Cloning, Phylogenetic Analysis and 3D Modeling of a Putative Lysosomal Acid Lipase from the Camel, Camelus dromedarius* // Molecules. – 2012. – Vol. 17, N 9. – P. 10399–10413.
31. *Fang Li, Hanrui Zhang Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond* // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2019. – Vol. 39, N 5. – P. 850–856.
32. *GWAS and gene networks for milk-related traits from test-day multiple lactations in Portuguese Holstein cattle* / A.A. Silva, D.A. Silva, F.F. Silva [et al.] // J Appl Genetics. – 2020. – Vol. 61. – P. 465–476.
33. *Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease* / D.L. Bernstein, H. Hülkova, M.G. Bialer [et al.] // Journal of Hepatology. – 2013. – Vol. 58. – P. 1230–1243.
34. *Kader H.H. Lysosomal acid lipase deficiency: a form of nonobese fatty liver disease (NOFDL)* // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–14.
35. *Fouchier S.W., Defesche J.C. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype* // Current Opinion in Lipidology. – 2013. – Vol. 24. – P. 332–338.
36. *Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра* // РМЖ. – 2021. – № 4. – С. 31–34.
37. *Строкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы* // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 19. – С. 1346–1351.
38. *EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease* / C.P. Nelson, A. Goel, A.S. Butterworth [et al.] // National Genetics. – 2017. – Vol. 49. – P. 1385–1391.
39. *Cholesterol synthesis in the lactating cow: induced expression of candidate genes* / E. Viturro, M. Koenning, A. Kroemer [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2009. – N 115. – P. 62–67.
40. *Genetic parameters of milk cholesterol content in Holstein cattle* / D.N. Do, A. Fleming, F. Schenkel [et al.] // Canadian Journal of Animal Science. – 2018. – N 98. – P. 714–722.
41. *Jensen R.G. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000* // Journal of Dairy Science. – 2002. – Vol. 85, N 2. – P. 295–350.
42. *Food sources of nutrients in the diet of Spanish children: the Four Provinces Study* / M.A. Royo-Bordonada, L. Gorgojo, M. de Oya, C. Garces [et al.] // The British Journal of Nutrition. – 2003. – Vol. 89, N 1. – P. 105–114.
43. *Santos J.E., Bisinotto R.S., Ribeiro E.S. Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows* // Theriogenology. – 2016. – N 86. – P. 254–262.

44. *Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame* / B.J. Bradford, K. Yuan, J.K. Farney [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2015. – N 98. – P. 6631–6650.
45. *Physiological and Nutritional Roles of PPAR across Species* / M. Bionaz, G.J. Hausman, J.J. Looor [et al.] // *PPAR Research*. – 2013. – N 5. – P. 1–3.
46. *Nadesalingam J., Plante Y., Gibson J.P.* Detection of QTL for milk production on Chromosomes 1 and 6 of Holstein cattle // *Mammalian Genome*. – 2001. – Vol. 12. – P. 27–31.
47. *Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population* / J.I. Weller, M. Golik, E. Seroussi [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2003. – Vol. 86. – P. 2219–2227.
48. *Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA: diacylglycerolacyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content* / A. Winter, W. Krämer, F.A.O. Werner [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2002. – Vol. 99, N 14. – P. 9300–9305.
49. *Grisart B., Coppieters W., Farnir F.* Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition // *Genome research*. – 2002. – Vol. 12, N 2. – P. 222–231.
50. *Bionaz M., Looor J.J.* ACSL1, AGPAT6, FABP3, LPIN1, and SLC27A6 Are the Most Abundant Isoforms in Bovine Mammary Tissue and Their Expression Is Affected by Stage of Lactation // *The Journal of Nutrition*. – 2008. – Vol. 138, N 6. – P. 1019–1024.
51. *Мутация HCD у российских голштиinizированных черно-пестрых коров не влияет на молочную продуктивность и содержание холестерина и триглицеридов в крови* / М.В. Позовникова, Т.Е. Лихачева, А.А. Кудинов [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2018. – Т. 53, N 6. – С. 1142–1151.
52. *Rapid Communication: Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impacts lipid metabolism in Holstein calves and breeding bulls* / J.J. Gross, A.C. Schwinn, F. Schmitz-Hsu [et al.] // *Journal of Animal Science*. – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 1761–1766.
53. *Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle* / S. Kipp, D. Segelke, S.J. Schierenbeck [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2016. – Vol. 99, N 11. – P. 8915–8931.
54. *Schütz E., Wehrhahn C., Wanjek M.* The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. e0154602.
55. *Kamiński S., Ruś A.* Cholesterol deficiency — new genetic defect transmitted to Polish Holstein-Friesian cattle // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. – 2016. – Vol. 19, N 4. – P. 885–887.
56. *A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle* / F. Menzi, N. Besuchet-Schmutz, M. Fragnière [et al.] // *Animal Genetics*. – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 253–257.
57. *APOB-associated cholesterol deficiency in Holstein cattle is not a simple recessive disease* / I.M. Häfliger, S. Hofstetter, T. Mock [et al.] // *Animal Genetics*. – 2019. – Vol. 50, N 4. – P. 372–375.
58. *The cholesterol deficiency-associated mutation in APOB segregates at low frequency in Chinese Holstein cattle* // Y. Li, L. Fang, L. Liu [et al.] // *Canadian Journal of Animal Science*. – 2018. – Vol. 99, N 2. – P. 1–4.
59. *Collier R.J., Dahl G.E., VanBaale M.J.* Major advances associated with environmental effects on dairy cattle // *Journal of Dairy Science*. – 2006. – N 89. – P. 1244–1253.

REFERENCES

1. Bobrovskiy I., Hope J.M., Ivantsov A., Nettersheim B.J., Hallmann C., Brocks J.J., Ancient steroids establish the Ediacaran fossil Dickinsonia as one of the earliest animals, *Science*, 2018, Vol. 361, No. 6408, pp. 1246–1249.
2. Zhang T., Yuan D., Xie J., Lei Y., Li J., Fang G., Tian L., Liu J., Cui Y., Zhang M., Xiao Y., Xu Y., Zhang J., Zhu M., Zhan S., Li S., Evolution of the cholesterol biosynthesis pathway in animals, *Molecularly Biology and Evolution*, 2019, Vol. 36, No. 11, pp. 2548 – 2556.
3. Alphonse P.A., Jones P.J., Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators, *Lipids*, 2016, No. 51, pp. 519–536.
4. Chang T., Chang C., Ohgami N., Yamauchi Y., Cholesterol sensing, trafficking, and esterification, *The Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2006, No. 22, pp. 129–157.
5. George K.S., Wu S., Lipid raft: A floating island of death or survival, *Toxicology and applied pharmacology*, 2012, Vol. 259, pp. 311–309.
6. Khotina V.A., Sukhorukov V.N., Kashirskikh D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., *Kompleksnye problemi serdechno-sosudistykh zabolevanii*, 2020, Vol. 9, No. 2, pp. 91–101. (In Russ.)
7. Ivanchenkova R.A., Gatsenko V.P., At'kova E.R., *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2009, No. 3, pp. 56–63. (In Russ.)
8. Rudel L.L., Lee R.G., Parini P., ACAT2 Is a Target for Treatment of Coronary Heart Disease Associated With Hypercholesterolemia, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2005, No. 25, pp. 1112–1118.
9. Kurpińska, A.K., Jarosz, A., Ożgo, M., Skrzypczak, W.F., Changes in lipid metabolism during last month of pregnancy and first two months of lactation in primiparous cows – analysis of apolipoprotein expression pattern and changes in concentration of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2015, Vol. No. 2, pp. 291–298
10. Solomakhin A.A., Mityashova O.S., Rykov R.A., Smekalova A.A., Lebedeva I.Yu., *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2015, No. 11, pp. 95–98. (In Russ.)
11. Lebedeva I.Yu., Leibova V.B., Solomatina A.A. [i dr.], *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 2018, No. 3(53), pp. 1180 –1188. (In Russ.)
12. Kozlovskii V., *Molochnoe i myasnoe skotovodstvo*, 2009, No. 2(58), pp. 30. (In Russ.)
13. Ovchinnikova L.Yu., Babich E.A., *Vestnik myasnogo skotovodstva*, 2017, No. 1 (97), pp. 30. (In Russ.)
14. Krupin E.O., *Problemy nauki*, 2017, No. 3(16), pp. 20–25. (In Russ.)
15. Gabidulin V.M., Tagirov Kh.Kh., Alimova S.A., *Vestnik BGAU*, 2019, No. 2, pp. 61–66. (In Russ.)
16. Mansurova M.S., *Veterinariya segodnya*, 2017, No. 4(23), pp. 14–16. (In Russ.)
17. Bogolyubova N.V., Romanov V.N., Rykov R.A., *Genetika i razvedenie zhivotnykh*, 2019, No. 4, pp. 92–97. (In Russ.)
18. Efimova L.V., Zaznobina T.B., Ivanova O.B., *Izvestiya Nizhnevolzhskogo agrouniversitetskogo kompleksa: nauka i vysshee professional'noe obrazovanie*, 2019, No. 3, pp. 265–274. (In Russ.)
19. Rykov R.A., Gusev I.V., *Vestnik RGATU*, 2018., No. 4(40), pp.42–46. (In Russ.)
20. Molefe K., Mwanza M., Serum biochemistry in cows of different breeds presented with reproductive conditions, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2019, Vol. 86, No. 1, pp. 1 –7.
21. Karbiener M., Glantschnig C., Scheideler M., Hunting the needle in the haystack - A guide to obtain biologically meaningful microRNA targets, *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, Vol. 15, No 11, pp. 20266–20289.
22. Gutsol L.O., Korshunova E.Yu., Nepomnyashchikh S.F., *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*, 2019, No. 4, pp. 144. (In Russ.)

23. Smirnova A.V., Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N., *Biomeditsinskaya khimiya*, 2016, Vol. 62, No. 2, pp. 134–140. (In Russ.)
24. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignat'eva, *Byulleten' SO RAN*, 2006, No. 2, pp. 29–42. (In Russ.)
25. Beltowski J., Semczuk A., Liver X receptor (LXR) and the reproductive system - a potential novel target for therapeutic intervention, *Pharmacological reports*, 2010, Vol. 62, pp. 15–27.
26. Averkova A.O., *Klinicheskaya praktika*, 2017, Vol. 8, No. 3, pp. 70–75. (In Russ.)
27. Do D.N., Schenkel F, Miglior F. [et al.], Targeted genotyping to identify potential functional variants associated with cholesterol content in bovine milk, *Animal Genetics*, 2020, Vol. 51, No. 2, pp. 200–209.
28. Zhang H., Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies, *Current Opinion in Lipidology*, 2018, No. 29, pp. 218–223.
29. Dubland J.A., Francis G.A., Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2015, No. 3, pp. 3.
30. Ataya F.S., Cloning, Phylogenetic Analysis and 3D Modeling of a Putative Lysosomal Acid Lipase from the Camel, *Camelus dromedarius*, *Molecules*, 2012, Vol. 17, No. 9, pp. 10399–10413.
31. Fang Li, Hanrui Zhang, Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2019, Vol. 39, No. 5, pp. 850–856.
32. Silva A.A., Silva D.A., Silva F.F. [et al.], GWAS and gene networks for milk-related traits from test-day multiple lactations in Portuguese Holstein cattle, *J Appl Genetics*, 2020, Vol. 61, pp. 465–476.
33. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G. [et al.], Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease, *Journal of Hepatology*, 2013, Vol. 58, pp. 1230–1243.
34. Kader H.H., Lysosomal acid lipase deficiency: a form of nonobese fatty liver disease (NOFDL), *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, Vol. 7, pp. 1–14.
35. Fouchier S.W., Defesche J.C., Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype, *Current Opinion in Lipidology*, 2013, Vol. 24, pp. 332–338.
36. Bokova T.A., Chibrina E.V., *RMZh*, 2021, No. 4, pp. 31–34. (In Russ.)
37. Strokova T.V., Bagaeva M.E., Matinyan I.A., *RMZh*, 2017, Vol. 25, No. 19, pp. 1346–1351. (In Russ.)
38. Nelson C.P., Goel A., Butterworth A.S. [et al.], EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease, *National Genetics*, 2017, Vol. 49, pp. 1385–1391.
39. Viturro E., Koenning M., Kroemer A., Schlamberger G., Wiedemann S., Kaske M., Meyer H.H., Cholesterol synthesis in the lactating cow: induced expression of candidate genes, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2009, No. 115, pp. 62–67.
40. Do D.N., Fleming A., Schenkel F., Miglior F., Zhao X., Ibeagha-Awemu E.M., Genetic parameters of milk cholesterol content in Holstein cattle, *Canadian Journal of Animal Science*, 2018, No. 98, pp. 714–722.
41. Jensen R.G., The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000, *Journal of Dairy Science*, 2002, Vol. 85, No. 2, pp. 295–3503.
42. Royo-Bordonada M.A., Gorgojo L., O.M. de, Garces C. [et al.], Food sources of nutrients in the diet of Spanish children: the Four Provinces Study, *The British Journal of Nutrition*, 2003, Vol. 89, No. 1, pp. 105–114.
43. Santos J.E., Bisinotto R.S., Ribeiro E.S., Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows, *Theriogenology*, 2016, No. 86, pp. 254–262.

44. Bradford B.J., Yuan K., Farney J.K., Mamedova L.K., Carpenter A.J., Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame, *Journal of Dairy Science*, 2015, No. 98, pp. 6631–6650.
45. Bionaz M., Hausman G.J., Loor, J.J., Mandard S., Physiological and Nutritional Roles of PPAR across Species, *PPAR Research*, 2013, No. 5, pp. 1–3.
46. Nadesalingam J., Plante Y., Gibson J.P., Detection of QTL for milk production on Chromosomes 1 and 6 of Holstein cattle, *Mammalian Genome*, 2001, Vol. 12, pp. 27–31.
47. Weller J.I., Golik M., Seroussi E. [et al.], Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population, *Journal of Dairy Science*, 2003, Vol. 86, No. – P. 2219–2227.
48. Winter A., Krämer W., Werner F.A.O. [et al.], Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA: diacylglycerolacyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, Vol. 99, No. 14, pp. 9300–9305.
49. Grisart B., Coppieters W., Farnir F., Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition, *Genome research*, 2002, Vol. 12, No. 2, pp. 222–231.
50. Bionaz M., Loor, J.J., ACSL1, AGPAT6, FABP3, LPIN1, and SLC27A6 Are the Most Abundant Isoforms in Bovine Mammary Tissue and Their Expression Is Affected by Stage of Lactation, *The Journal of Nutrition*, 2008, Vol. 138, No. 6, pp. 1019–1024.
51. Pozovnikova M.V., Likhacheva T.E., Kudinov A.A., Leibova V.B., Dement'eva N.V., *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 2018, Vol. 53, No. 6, pp. 1142–1151. (In Russ.)
52. Gross J.J., Schwinn A.C., Schmitz-Hsu F., Menzi F., Drügemüller C., Albrecht C., Bruck-maier R.M., Rapid Communication: Cholesterol deficiency-associated APOB mutation impacts lipid metabolism in Holstein calves and breeding bulls, *Journal of Animal Science*, 2016, Vol. 94, No. 4, pp. 1761–1766.
53. Kipp S., Segelke D., Schierenbeck S., Reinhardt F., Reents R., Wurmser C., Pausch N., Fries R., Thaller G., Tetens J., Pott J., Haas D., Raddatz B.B., Hewicker-Trautwein M., Proios I., Schmicke M., Grünberg W., Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle, *Journal of Dairy Science*, 2016, Vol. 99, No. 11, pp. 8915–893.
54. Schütz E., Wehrhahn C., Wanjek M., The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB, *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, No. 4, pp. e0154602.
55. Kamiński S., Ruś A., Cholesterol deficiency – new genetic defect transmitted to Polish Holstein-Friesian cattle, *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2016, Vol. 19, No. 4, pp. 885–887.
56. Menzi F., Besuchet-Schmutz N., Fragnière M., Hofstetter S., Jagannathan V., Mock T., Raemy A., Studer E., Mehinagic K., Regenscheit N., Meylan M., Schmitz-Hsu F., Drügemüller C., A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle, *Animal Genetics*, 2016, Vol. 47, No. 2, pp. 253–257.
57. Häfliger I.M., Hofstetter S., Mock T., Stettler M.H., Meylan M., Mehinagic K., Drügemüller C., APOB -associated cholesterol deficiency in Holstein cattle is not a simple recessive disease, *Animal Genetics*, 2019, Vol. 50, No. 4, pp. 372 – 375.
58. Li Y., Fang L., Liu L., Zhang S., Ma Z., Sun D. The cholesterol deficiency-associated mutation in APOB segregates at low frequency in Chinese Holstein cattle, *Canadian Journal of Animal Science*, 2018, Vol. 99, No. 2, pp. 1–4.
59. Collier R.J., Dahl G.E., VanBaale M.J., Major advances associated with environmental effects on dairy cattle, *Journal of Dairy Science*, 2006, No. 89, pp. 1244–1253.