

Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 3 (16). С. 76-90
Agricultural journal. 2023; 16 (3). P. 76-90

Зоотехния и ветеринария

Научная статья

УДК 57.054/57.052

DOI 10.48612/FARC/2687-1254/008.3.16.2023

УЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНОВ В ОРГАНИЗМЕ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ПРИ АКТИВАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (Обзорная статья)

Александр Евгеньевич Калашников^{1,2}, Екатерина Ряшитовна Гостева³,
Владимир Леонтьевич Ялуга²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский НИИ племенного дела» Минсельхоза России, Россия, Московская область, г. Пушкино, пос. Лесные Поляны, e-mail: vniiplem@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр Комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УРО РАН, Россия, Архангельск, e-mail: dirnauka@fciarctic.ru

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный аграрный научный центр Юго-Востока», Россия, Саратов, e-mail: aekalashnikov@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрены некоторые последние научные достижения групп ученых, занимающихся определением молекулярной структуры и биологических свойств семейств NLR, TLR и RLR рецепторов PRR врожденного иммунитета. Упомянуты примеры новых научных исследований молекулярных комплексов на культурах нативных лимфоцитов MyD88, ассоциированных с рецепторами IRAK4, и формирование олигомерных структур. Приведена гипотеза активации TLR через трехмерные белковые структуры концевых доменов, которые богаты лейцином и за счет изменения заряда взаимодействуют с иммуномодуляторами и компонентами патогенов вирусной природы. Показаны исследования концевых сигнальных доменов молекул рецепторов TLR в отношении модельных бактериальных патогенов с определением ключевых паттернов, при выделении месенджеров, типов сигналов через молекулярные комплексы IRAK и другие связи. Отмечено, что грибковые патогены влияют на TLR и запускают каскады сигнализации через системы NOD и MARK, а также тирозиновых мотивах ITAM. Сказано, что активность хеликаз модулируется через интерферон-опосредованные системы сигнализации от рецепторов PRR, в особенности что касается иммунного ответа на вирусные возбудители. В случае аллергии и воздействии антигенов может происходить переключение иммунного ответа с лимфоцитов Th2 на Th1, вызывая искусственное подавление иммунной реакции организма. Считается, что иммуногенетика на основании последних достижений в области геномики сформулирует новое научное направление. В настоящее время проведены исследования рецепторов врожденного иммунитета на геноме человека, крупного рогатого скота, а также модельных животных, в основном лабораторных мышей. Показано, что изучение рецепторов основано на исследовании их изменчивости молекулярно-генетическими мето-

дами на ограниченном поголовье крупного рогатого скота, а также осуществлено прогнозирование их биологической функции на модельных животных. Ряд научных исследований в мировой практике проведены биоинформационными методами и с использованием данных биологических баз по структуре, функции генов и их взаимосвязи в сети сигнализации иммунных клеток.

Ключевые слова: PRR, TLR, врожденный иммунитет, LPS, MAPK, иммунный ответ

Для цитирования: Калашников А.Е., Гостева Е.Р., Ялуга В.Л. Узнавание патогенов в организме крупного рогатого скота при активации врожденного иммунитета (Обзорная статья) // Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 3 (16). С.76-90.
DOI 10.48612/FARC/2687-1254/008.3.16.2023

Zootechny and veterinary science

Original article

PATHOGEN RECOGNITION IN THE BODY OF CATTLE WHEN ACTIVATING THE INNATE IMMUNITY (Review article)

Aleksandr E. Kalashnikov^{1,2}, Ekaterina R. Gosteva³, Vladimir L. Yaluga²

¹ FSBSI “All-Russian Research Institute of Animal Breeding” of Ministry of Agriculture of the Russian Federation, Moscow region, Pushkino, Lesnye Poliany, Russia, e-mail: vniiplem@mail.ru

² FSBSI Federal Research Center of Comprehensive Arctic Studies named after academician N.P. Laverov Ural Department of RAS, Arkhangelsk, Russia, e-mail: dirnauka@fciarctic.ru

³ FSBSI “Federal Agricultural Research Centre of the Southeast”, Saratov, Russia, e-mail: aekalashnikov@yandex.ru

Abstract. The paper considers some recent scientific achievements of groups of scientists, who are involved in determining the molecular structure and biological properties of the NLR, TLR and RLR families of innate immunity PRR receptors. The examples of new scientific studies of molecular complexes on cultures of native MyD88 lymphocytes associated with IRAK4 receptors and the formation of oligomeric structures are mentioned. A hypothesis of TLR activation through protein tertiary structures of terminal domains, which are rich in leucine and interact with immunomodulators and components of viral pathogens, is presented. The studies of the terminal signal domains of TLR receptor molecules in relation to model bacterial pathogens are shown with the identifying of key patterns, when extracting messengers, types of signals through IRAK molecular complexes and other bonds. It has been noted that fungal pathogens affect TLR and causes signaling cascades through the NOD and MARK systems, as well as ITAM tyrosine motifs. It is mentioned that helicase activity is modulated through interferon-mediated signaling systems from PRR receptors, typically with regard to the immune response to viral pathogens. In the case of allergies and antigens exposure, a switch in the immune response from Th2 to Th1 lymphocytes can occur, generating an artificial suppression of the immune response of the body. It is believed that immunogenetics, based on recent achievements in the field of genomics, will formulate a new scientific direction. At present, studies of innate immunity receptors on the genome of humans, cattle, and

animal models, mainly laboratory mice, have been carried out. It has been demonstrated that the study of receptors is based on the research of their variability by molecular genetic methods on a limited number of cattle, as well as the prognosis of their biological function on animal models has been carried out. A number of scientific studies in the world practice have been carried out by the bioinformatic methods and using data from biological databases on the structure, function of genes and their relationship in the signaling network of immune cells.

Keywords: PRR, TLR, innate immunity, LPS, MAPK, immune response

For citation: Kalashnikov A.E., Gosteva E.R., Yaluga V.L. Pathogen recognition in the body of cattle when activating the innate immunity (Review article) // Agricultural journal. 2023; 16 (3).P. 76-90. DOI 10.48612/FARC/2687-1254/008.3.16.2023

Введение. В производственной окружающей среде патогены находятся постоянно и могут развиваться за счет животных, в ней содержащихся [2]. Патогены – бактерии и вирусы – неблагоприятно взаимодействуют на организм, и иммунная система обеспечивает устойчивое равновесие, успешную борьбу с ними.

В целом патогены можно подразделить на те, с которыми организм уже сталкивался в течение жизни животного, и на те, с которыми сталкивается впервые, либо на такие патогены, которые могут камуфлировать и обманывать систему распознавания иммунитета, например при внутриклеточном развитии бактерий при мастите [1]. Такие инфекции протекают у животных в производственных условиях особенно тяжело.

Чтобы узнавать патогены (а точнее их эпитопы), в организме существует система распознавания врожденного и гуморального иммунитетов, а также сложная система внутриклеточной и межклеточной сигнализаций. Точность и скорость распознавания патогенов является важным моментом при модуляции иммунитета животных, и от этого зависит эффективность борьбы организма с инфекционными агентами. В данном случае актуальными считаются научно-исследовательские работы в области изучения иммуно-терапевтической модуляции рецепторов распознавания образов (PRR, pattern recognized receptors) в клетках организма [7, 23], а также методов диагностики и селекции [3–5]. Молекулы PRR – часть системы сигнализации врожденного иммунитета. TLR (Toll-подобные рецепторы), NLR (Nod-подобные белки) [2-] и RLR (RIG-подобные рецепторы) [18] работают как сенсоры врожденного иммунитета по обнаружению патогенов. Приведенные системы сигнализации не являются конечно исследованной структурой иммунитета, научные данные непрерывно обновляются и расширяются, а также открываются новые системы распознавания и сигнализации.

Реализация модуляции иммунного ответа зависит от четкого понимания структурных взаимодействий между родственными белковым молекулами, участвующими либо в распознавании, либо в передаче сигнала. С конца 1980-х годов по по теме исследования PRR при работе врожденного иммунитета опубликовано более 10 тыс. статей [16, 34]. В настоящее время перечень тем активно расширяется не только в отношении исследования молекулярных структур иммунитета на модельных животных, но и масштабных исследований зависимостей селекционных признаков от изменчивости генома, так как этого требует реализация современных селекционных индексов в племенной работе.

Исследования иммунитета проводятся как при помощи скрининга животных с требуемыми свойствами по здоровью, исследованиями особенностей строения их генома и, в частности, генов иммунитета, так и при моделировании влияния генетической

изменчивости на фенотип на животных-моделях.

В результате исследований модуляции ответа получены результаты, свидетельствующие о высокой консервативности между доменами Toll-подобного рецептора TLR2 и Toll/IL1 (TIR) человека и крупного рогатого скота, что позволяет предположить гипотезу о межвидовых различиях при распознавании патогенов. Исследования межвидовой изменчивости необходимы для того, чтобы проследить, во-первых, эволюционное развитие рецепторов, во-вторых, определить предполагаемую изменчивость и функции участков генов, их интронов по аналогии с организмами исследованными более лучшим образом. Такой подход актуален и выгоден при исследовании сельскохозяйственных животных, для которых недостаточно данных о молекулярных структурах и функциях факторов иммунитета. Стало известным, что факт консервативности TIR возник, возможно, в результате эволюции и дифференциального гликозилирования либо изменения гидрофобности в алифатических повторах, богатых лейцином [20]. Также не менее важны исследования биологической активности и экспрессии TLR скота на клеточных линиях эмбриональной почки человека. Геном человека, не исключая факторы иммунитета, – один из наиболее изученных объектов, поэтому целью является информационное использование данных по человеку в изучении здоровья сельскохозяйственных животных.

Профилактика заболеваний полностью основана на научных исследованиях механизмов развития патологий, а оценка фенотипа в условиях влияния неблагоприятных факторов производственной среды осуществляется при помощи многофакторных моделей, построенных на основе BLUE, что позволяет прийти к пониманию генетической основы здоровья животных.

Свойства и функции белковых молекулярных структур, генетической структуры генов, а также их изменчивости являются целями при определении устойчивости животных к среде. Изучение молекулярных механизмов врожденного иммунного ответа животных имеет практическую значимость для лечения или профилактики заболеваний сельскохозяйственных животных, находящихся под влиянием неблагоприятных условий среды [16].

Цель настоящей работы – анализ самых последних и наиболее актуальных исследований модуляции ответа врожденного иммунитета модельных и сельскохозяйственных животных в отношении узнавания возбудителей или их отдельных компонентов.

В рассмотренных научных работах объектом исследований служили образцы нативных лейкоцитов животных. Также было проведено исследование взаимосвязи биологических функций в сетевой сигнализации клеток при помощи биологических баз данных uniprot (<https://www.uniprot.org/>) и gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>), gene ontology (https://www.uniprot.org/help/gene_ontology) [8, 16, 20, 34]. Материал о популяциях и подробные данные описаны в соответствующих работах согласно цитирования, а в настоящей – внимание акцентировано на представленных гипотезах и предположениях согласно заявленной цели работы. Также необходимо отметить, что обобщающий статистический анализ проводился при помощи операционных сред SAS (<https://www.sas.com/>) и R (<https://www.r-project.org/>) в ОС Mint (linux ubuntu) (<https://linuxmint.com/>).

Исследование нативных лимфоцитов. У модельных животных – носителей вирусных, бактериальных, паразитарных и грибковых агентов может не наблюдаться явных признаков заболевания. При этом патогены изменяют физиологию хозяина. Хотя

количество и распространенность патогенов в ареале обитания сельскохозяйственных животных за счет усилий ветеринарной службы, а также совершенствования методов иммунологической и молекулярно-генетической диагностики снизились, многие из них по-прежнему обнаруживаются и представляют собой нежелательные факторы при разведении.

В настоящее время актуальными считаются исследования активности TLR [8], определяемые на культуре собственных (нативных) лейкоцитов КРС, так как в этом случае активность будет модельно проявляться при несильно индуцированном фагоцитозе самих клеток. В таких исследованиях показана комплексная ассоциация домена апоптоза миелоидного фактора дифференцировки MyD88 и соответствующей ему киназы, которые ассоциированы с рецепторами IRAK4 цитокина IL1. Предполагается, что данная ассоциация может быть необходима для TLR4 при внутриклеточной передаче сигнала. В исследовании при помощи малоуглового рассеяния рентгеновских лучей и электронной микроскопии выявлено, что молекулярный комплекс MyD88 структурно подобен другим ассоциациям доменов апоптоза, образующих PIDD-сомы. В результате подтверждена гипотеза о том, что формирование олигомерных структур более высокого порядка управляется внутриклеточной пост-рецепторной передачей сигналов TLR [24].

Растущая распространенность нарушений полноценности питания животных в погоне за прибылью за счет снижения затрат, прежде всего, питания молодняка, представляет собой фактор риска ряда хронических заболеваний. Существуют информация, сравнивающая иммунокомпетентность животных с типом питания, условиями содержания, ветеринарных алгоритмов, задействованные клеточные и молекулярные механизмы, связь между метаболизмом жировой ткани и функциями иммунокомпетентных клеток. Сложность и гетерогенность взаимодействий иммунной системы требуют комплексного изучения иммунокомпетентных клеток, их субпопуляций и продуктов в нативной форме, а также специфических и неспецифических индукторных/регуляторных систем.

Активация TLR через пространственные домены белковой структуры. Толл-подобные рецепторы распознают структурные паттерны в микробных молекулах и играют во врожденном иммунном ответе центральную роль. Структуры внеклеточных доменов и лигандных комплексов нескольких TLR определяются с помощью рентгеновской кристаллографии.

Последние достижения в области изучения структур и механизмов активации TLR показали, что, несмотря на различия в областях взаимодействия лиганда с молекулой TLR, внеклеточные домены TLR имеют подковообразную структуру, а общая форма комплексов TLR-лиганда также похожа.

В последнее время обсуждена гипотеза о том, что активация TLR основана на ассоциациях C-концевых околочембранных доменов с димерами TLR [24]. Такие ассоциации могут быть вызваны изменениями величин заряда в богатых лейцином повторах и лигандах, и в последних исследованиях приведены примеры иммуномодуляторов, используемых при ферментативном мечении вируса папилломы, базально-клеточной карциномы и других внутриэпителиальных дисплазий человека [26].

TLR представляют собой семейство консервативных клеточных поверхностных и внутриклеточных белков, служащих врожденными иммунными сенсорами специфических микробных компонентов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP).

В контексте активации молекул TLR8 исследована гипотеза связи изменения заряда доменов и их биологической функции [31]. Необходимо напомнить, что молекула TLR8 заряжена отрицательно, а поскольку молекула становится положительно заряженной в среде с низким рН, то это может способствовать ее взаимодействию и лучшему выявлению лигандов патогенов.

Выявлению TLR предшествовало исследование бактериальных компонентов, вызывающих клинические признаки сепсиса, а это, в свою очередь, усилило интерес к изучению PRR. Учитывая то, что активация молекул PRR в отношении вирусов [19] для организма хозяина более предпочтительна, чем для самого патогена [19, 29], бактериальное зондирование представляет собой реализацию обратной клинической парадигмы [11].

Передача сигналов TLR приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) и сигнальных путей ядерного фактора-κВ (NF-κB) в то время, как восходящие сигналы, инициируемые на уровне адаптеров, приводят к активации нижестоящих сигнальных путей.

Эти сигнальные пути координируются для регуляции экспрессии генов. В рамках вопроса активации TLR важно текущее понимание того, как происходит передача сигналов ниже TLR с акцентом на то, как именно расположенные выше киназы, такие как митоген-активируемые протеинкиназы (TAK1 и Trp1-2) и ингибитор κB киназы (IKK), координируют сигналы, управляющие ходом иммунного ответа на патоген или компоненты питания.

Исследование концевых доменов молекул TLR. Молекулы TLR играют роль в обнаружении вторгшихся патогенов, а также в запуске последующих воспалительных и иммунных реакций. При этом каждая молекула распознает отдельные эпитопы патогенов или их компонентов и активирует сигнальные пути путем избирательного использования адаптерных молекул.

Передача сигналов через TLR осуществляется с клеточной поверхности и/или эндосомы. Такие компоненты, как продукты распада пептидогликана и двухцепочечная РНК (следы пребывания бактерий и вирусов), воспринимаются белками, содержащими семейство NOD и геликазный домен.

Вспомогательные молекулы необходимы для микробного распознавания молекулой TLR и последующей передачи сигналов для регуляции иммунного ответа. Дополнительные молекулы регулируют присутствие TLR на поверхности клетки (MD-2 и RP105) или в эндоплазматическом ретикулуме (ER) (Unc93B, PRAT4A и gp96). Другие типы вспомогательных молекул модулируют ответы TLR, воздействуя непосредственно на лиганды TLR (CD14, CD36, HMGB1 и антимикробный пептид LL37).

Выявлено, что структура и функционирование TIR-подобных в отношении белковых экстрактов модельных организмов *Yersinia pestis* определена с последующим анализом данных ядерной МРТ. В исследовании установлено, что TIR-подобные белки в бактериях проявляют консервативность на уровне 20–30 %, в то время как у людей – лишь < 10 %. Сделано предположение, что TIR-подобные белки *Y. pestis* способны взаимодействовать с MyD88 человека, действующего как преобразователь сигнала после предшествующей активации TLR. В будущем еще предстоит определить, какими могут быть потенциальные мишени для иммуномодуляции при помощи изучения влияния бактерий *Francisella tularensis* на организм [28]. Для этого был применен метод вестерн-блоттинга на модели мышей после связывания в их организме молекул TLR, осуществлен количественный денситометрический анализ определения внутриклеточ-

ной активности *F. tularensis* в течение естественного течения инфекции. Обнаружено, что в течение 72 часов зафиксированные двухфазные сигналы от молекулы и комплекса p38 и IRAK приводят к активации множества различных вторичных мессенджеров [30].

Здесь важно понять, как именно передача сигналов TLR этими вспомогательными молекулами контролируется. Этому и посвящены новые исследования.

Активация PRR в ответ на молекулярные паттерны. В отношении различных видов грамотрицательных и грамположительных бактерий проведены исследования опосредованного ответа PRR на ряде модельных животных (ответ на липополисахарид (LPS, lipopolysaccharide) и другие молекулярные паттерны, ассоциированные с бактериальными патогенами (PAMP) [32].

Такие паттерны не являются консервативными у разных видов животных. При этом показано, что уровни связи между молекулами рецепторов TLR4 и MD2 во время иммунного ответа на LPS могут различаться, причем паттерн LPS часто действует как антагонист у одних видов животных и как агонист – у других [6].

Большинство научных исследований на лабораторных мышах и сельскохозяйственной птице включают в себя постановку калибровок контрастов – фенотипических наблюдений (умерло/выжило) [12]. При этом применение не летальных внутривенных доз *Salmonella typhimurium* логично приводило к более длительному периоду наблюдений и измерений. Такой подход позволяет выявить новые потенциальные PAMP, связанные с сальмонеллезом [12, 14].

Исследованные основные молекулы PAMP в отношении *S. typhi* в настоящее время включают LPS, неметилованную ДНК, липопротеины и флагеллин. Их могут обнаруживать как гомо-, так и гетеродимеры TLR. Показано, что в передаче сигнала о воспалительной реакции при не летальных дозах *S. typhi* наиболее активен именно рецептор TLR4, а увеличение дозы до летального уровня рекрутирует еще и TLR2. Эти факты подтверждены выявленными порогами активации рецепторов PRR и тем, что стимулируемый специфический ответ от TLR критическим в выживании животных при сальмонеллезной инфекции не является [15].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) с помощью TLR либо отдельно, либо в гетеродимеризации с другими рецепторами TLR или не-TLR индуцирует сигналы, ответственные за активацию врожденного иммунного ответа.

Влияние грибковой инфекции на PRR. Молекулы TLR распознают грибковые патогены, такие как *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*. При изучении грибковых инфекций выяснилось, что молекулы TLR2, TLR4, TLR6 и TLR9 играют в активации различных звеньев врожденного иммунного ответа разные роли. Стимуляция экспрессии TLR2 индуцирует иммунологическую устойчивость и при определенных условиях активирует механизмы защиты, в том числе за счет индукции противовоспалительных цитокинов. Исследования индукции TLR обеспечат важной информацией для понимания механизмов распознавания грибов клетками иммунной системы животных.

Грибки могут взаимодействовать с организмом животных разными способами, устанавливая симбиотические, комменсальные, латентные или патогенные отношения. Совместная эволюция животных и грибов предполагает, что существуют сложные механизмы, позволяющие иммунной системе хозяина реагировать на грибки, и что грибки в ответ также разработали сложные механизмы для противодействия иммунным реакциям.

Действительно, грибковые заболевания представляют собой важную парадигму в иммунологии, поскольку они возникают либо в результате недостаточного распознавания компонентов гриба, либо в результате гиперактивации воспалительной реакции.

Своевременное обнаружение грибков определяется значимостью факторов вирулентности в сравнении с клинической картиной инфекции и модулированной секрецией цитокинов в организме животных [10, 33]. Если сравнивать грибковые патогены в глобальном масштабе, то наиболее опасным грибом для скота является *Candida albicans* [33].

В рамках изучения молекулярных и клеточных основ вирулентности грибковых возбудителей важно выяснить механизмы иммунных адаптаций, поддерживающих гомеостаз с грибами. Поскольку иммунная система гриба игнорировать не может, для стабильных отношений «хозяин-гриб» необходим тонкий баланс между противовоспалительными сигналами, нарушение которых приводит к патологическим последствиям.

Недавние открытия, касающиеся внеклеточных взаимодействий между грибом *C. albicans* и организмом животного, показали, что рецептор TLR4 обладает в отношении мотивов *C. albicans* более высокой специфичностью, в сравнении с ранее выявленным семейством лектиновых рецепторов. Известно, что эти рецепторы участвуют во врожденном ответе на грибковые патогены [9, 22].

Научные исследования были связаны с обнаружением внутриклеточной трансдукции *C. albicans*. При изучении линии эпителиальных клеток TR146 ротовой полости определено, что более сильное взаимодействие двухфазного внутриклеточного сигнала c-Fos от *C. albicans* направлено на активацию фосфатазы-1 MAPK [22].

Роль киназы, ассоциированной с рецептором Syk, представлена в передаче сигналов о грибах от рецепторов PRR, что связано с иммунорецепторным мотивом активации, построенном на тирозиновом мотиве ITAM, таком как, например, NOD-подобный белок – 3 Nlpr3. Также выявлено, что инбредная линия мышей, нокаутированная по гену nlr3, неспособна к инфламмасом – опосредованному ответу на клетки *C. albicans*. Необходимо подчеркнуть, что рецепторы PAMP для многих генов Nod-подобных рецепторов до сих пор полностью не охарактеризованы [17].

Таким образом, задача будущих исследований состоит в том, чтобы лучше понять, как осуществляется контроль над воспалением, какие существуют молекулярные основы регуляции иммунитета, а также то, каким образом относительно безобидные, но условно-патогенные грибковые патогены поддерживают «дружеские» отношения или избегают возникновения воспаления в организме у животного.

Использование междисциплинарных подходов, включая функциональную геномику, протеомику и биоинформатику, позволит обеспечить идентификацию новых генов восприимчивости, идентификацию более точных биомаркеров, позволивших предсказать воспалительные грибковые заболевания.

Исследование активности хеликаз и их индукции посредством PRR. На первый план выдвигается новая область исследований – обнаружение вирусов, нуклеотидных последовательностей их генома и активности РНК-хеликаз. Хеликазы противостоят проникновению в клетку чужеродных молекул рибонуклеиновых кислот. Идея исследований состоит в определении стратегии сокрытия от обнаружения иммунной системой с помощью РНК-хеликаз и, возможно, других PRR 5'-трифосфатных групп патогенов. Некоторые из PAMP, включая ssRNA и dsRNA, распознаются рецепторами TLR7, 8 и TLR3 соответственно. Хорошо известен факт, что вирусы могут противодействовать сигналу через сигнал интерферона [27].

Предполагается, что белок парамиксовируса-5 PIV5 каким-то образом способен блокировать индукцию интерферона, связывая внутренние PRR с дцРНК, а это похоже на мимикрию вирусов лейкемии и иммунодефицита КРС [21].

Здесь интересны исследования меланома-ассоциированного гена дифференциации-5 *mda5*, также связанного с иммунным ответом. Клетки неспособны индуцировать интерфероновый ответ на PIV5 лишь в исключительном случае, если *mda5* нокаутирован в модели инбредных мышей. В настоящее время исследуется роль молекулы LGP2 – еще одной РНК-хеликазы, участвующей в усилении ответа MDA5. В данном случае неизвестно, выступает ли критическим фактором антагонизм LGP2 в случае выживания во время репликации вируса в организме животных или нет.

Активация противовирусного TLR-зависимого сигнального каскада приводит к активации ключевых факторов транскрипции IRF и NF-κB, способствующих противовирусным ответам через индукцию ряда специфических генов. Таким образом, недавно впервые описана другая система сигнализации, основанная на цитоплазматическом распознавании дцРНК с помощью РНК-хеликаз RIG-I. В этом обзоре мы обсуждали механистические аспекты этих важных ветвей врожденного ответа хозяина на дцРНК и несколько вирусных стратегий, используемых для противодействия [25].

Влияние генетической изменчивости. Результаты исследований TLR выявили новые подходы к пониманию фундаментальных механизмов иммунной системы, закономерностей устойчивости к болезням и роли специфических для TLR путей в метаболизме питательных веществ при изменении условий питания и содержания сельскохозяйственных животных не в благоприятную сторону.

В частности, использование определенных ингредиентов корма побуждает молекулярных биологов исследовать взаимосвязь между питательными веществами, включая различные фитохимические вещества, и модуляцией иммунитета через TLR.

Относительно случаев аллергии рассмотрены факты влияния генетической изменчивости тогда, когда замещенный в качестве лиганда молекулы TLR7 аденин способен действовать так, чтобы индуцировать в последствии именно Th1-, а не Th2-опосредованный иммунный ответ. Показано, что конъюгация аденина с компонентами клетки возбудителя *Dermatophagoides pteronyssinus* приводит к подавлению воспалительной реакции таким образом, что модуляция TLR7 переключает T-клетки (Th2), вызывающие аллергию, в типы клеток, экспрессирующих интерферон (Th1 или Th0) [13].

Например, фитонутриенты и пребиотики являются диетическими компонентами, способствующими укреплению иммунитета и производству устойчивых к болезням животных. Изучение геномных подходов приведет здоровому и прибыльному производству скота и других видов сельскохозяйственных, а также охотничьих животных. Кроме того, определение SNV в генах TLR показало потенциальные связи с рядом заболеваний.

Заключение. Этот обзор направлен на то, чтобы дать представление о ключевой роли распознавания образов PAMP молекулами TLR в иммунном ответе и обсудить последние новости потенциального применения TLR для геномных исследований с целью улучшения здоровья и устойчивости к различным заболеваниям.

Оценка изменений состояния белковых молекул генов иммунитета построена на трех теориях. Первая – аксиома {ген-белок-функция}. Известно, что не синонимичная изменчивость изменяет функцию белка, поэтому собираются и анализируются данные изменения фенотипа здоровья животных и затем ведется поиск, обычно через картирование генома, участков, связанных с изменением функции, а далее с оценкой их измен-

чивости и отдельных мутаций. Работы эти классические, используются и картирование, и полногеномное секвенирование, и QWAS, статистические методы оценки контрастных групп. Здесь такие работы не особо затрагивались, они не популярны в «чистой» науке, так как затратны материально и длительны по времени. Ученые, как представлено, предпочитают молекулярный анализ изменчивости на модельных животных, так как это вписывается в бюджет среднестатистического гранта на два года.

Вторая – молекулярная теория. В ней исследования, как представлено в работе, посвящены биоинформационному анализу изменения молекулярной структуры белков иммунитета, затем проверяется в основном методами биотехнологий и мутагенеза: как такая изменчивость меняет функцию фактора здоровья.

Третья теория – изменчивость вторичной и третичной структур белка, где исследования ведутся в основном биоинформационными методами, затем путем мутагенеза получают модельные конструкции белков, которые тестируются при помощи рентген-структурного анализа и С/Н-ЯМР. Такая методология исследований широко распространена, и в комбинации с опытами на животных, как показано, приносит свои плоды в исследовании иммунитета животных.

Отмечено, что ряд последних научных гипотез, касающихся активности трех типов PRR, привел к нескольким важным разработкам в области изучения врожденного иммунитета. В большинстве случаев отсутствие знаний о механизмах иммунного ответа и способов его обхождения патогенами при инвазии представляет препятствие для продолжения исследований.

Показано, что дальнейшая характеристика молекулярных структур молекул PRR, белок-белковых взаимодействий и их биологической функции создаст в будущем более четкое представление о структуре иммунного ответа, а также о потенциальных мишенях иммунотерапии при разработке вакцин.

Список источников

1. Качество свинины при использовании иммуномодулирующего препарата / В.А. Погодаев, И.Г. Рачков, Л.В. Кононова и др. // Свиноводство. 2021. № 7. С. 25–28. DOI: 10.37925/0039-713X-2021-7-25-28.
2. Погодаев В.А., Сангаджиев Д.А. Особенности роста бычков калмыцкой мясной породы крупного рогатого скота, полученных от кроссов разных линий // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2021. № 1 (87). С. 243–246. doi: 10.37670/2073-0853-2021-87-1-243-246.
3. Суржикова Е.С., Евлагина Д.Д., Михайленко Т.Н., Онищенко О.Н. ДНК-генотипирование по генам CAPN1, GH, LEP ремонтного молодняка крупного рогатого скота мясного направления продуктивности // Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 2 (16). С. 108–116. DOI 10.48612/FARC/2687-1254/011.2.16.2023. – EDN UGZRYD.
4. Шевхужев А.Ф., Погодаев В.А., Голембовский В.В., Гостищев С.С. Мясное скотоводство России и перспективы его развития // Сельскохозяйственный журнал. 2021. № 4 (14). С. 53–60. DOI 10.25930/2687-1254/007.4.14.2021.
5. Применение ПЦР-генотипирования бактериальных изолятов в индейководстве / А.В. Шепляков, Л.А. Шинкаренко, Ю.В. Титов и др. // Сельскохозяйственный журнал. 2022. № 1 (15). С. 85–94. DOI 10.25930/2687-1254/011.1.15.2022.
6. Ackermann M.R., Derscheid R., Roth J.A. Innate immunology of bovine respiratory disease // Veterinary Clinics: Food Animal Practice. 2010. V.26. N.2. С.215-228. DOI:

10.1016/j.cvfa.2010.03.001

7. Baldwin C.L., Telfer J.C. The bovine model for elucidating the role of $\gamma\delta$ T cells in controlling infectious diseases of importance to cattle and humans // *Molecular Immunology*. 2015. V.66. N.1. C.35-47. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.10.024
8. Baxevanis A., Bateman A. The importance of biological databases in biological discovery // *Current protocols in bioinformatics*. 2015. V.50. N.1. C.1.1.1-1.1. 8. DOI: 10.1002/0471250953.bi0101s50
9. Biological importance of the two Toll-like receptors, TLR2 and TLR4, in macrophage response to infection with *Candida albicans* / E. Blasi, A. Mucci, R. Neglia et al. // *FEMS Immunology Medical Microbiology*. – 2005. – V.44. – N.1. – P.69-79. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.12.005
10. Cassidy J.P., Martineau A.R. Innate resistance to tuberculosis in man, cattle and laboratory animal models: nipping disease in the bud? // *Journal of comparative pathology*. - 2014. V.151. N.4. C.291-308. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.08.001
11. Choudhary R. Sepsis Management, Controversies, and Advancement in Nanotechnology: A Systematic Review // *Cureus*. 2022. V.14. N.2. DOI: 10.7759/cureus.22112
12. Comparative RNA-Seq analysis reveals insights in *Salmonella* disease resistance of chicken; and database development as resource for gene expression in poultry / M.A. Dar, S.M. Ahmad, B.A. Bhat et al. // *Genomics*. 2022. V.114. N.5. P.110475. DOI: 10.1016/j.ygeno.2022.110475
13. Stable Conjugates Between A Novel Toll-Like Receptor 7 Ligand and Protein Allergens As Modulators Of Th2 Responses In Vitro and In Vivo / L. Fili, A. Vultaggio, E. Cardilicchia, et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. V.133. N.2. P.AB291. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.027
14. Epigenetic modification of TLRs in leukocytes is associated with increased susceptibility to *Salmonella enteritidis* in chickens / Z. Gou, R. Liu, G. Zhao, et al. // *PloS one*. 2012. V.7. N.3. P.e33627. DOI: 10.1371/journal.pone.0033627
15. Guo S., Al-Sadi R., Said H.M., Ma T.Y. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14 // *The American journal of pathology*. 2013. V.182. N.2. P.375-387. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014
16. Hatinguais R., Willment J.A., Brown G.D. PAMPs of the fungal cell wall and mammalian PRRs // *The Fungal Cell Wall: An Armour and a Weapon for Human Fungal Pathogens*. 2020. P.187-223. doi: 10.1007/82_2020_201
17. Cutting edge: *Candida albicans* hyphae formation triggers activation of the Nlrp3 inflammasome / S. Joly, N. Ma, J.J. Sadler et al. // *The Journal of Immunology*. 2009. V.183. – N.6. P.3578-3581. DOI: 10.4049/jimmunol.0901323
18. Kasamatsu J. Evolution of innate and adaptive immune systems in jawless vertebrates // *Microbiology and immunology*. 2013. V.57. N.1. C.1-12. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00500.x
19. Polymorphisms within the toll-like receptor (TLR)-2,-4, and-6 genes in cattle / M. Mariotti, J. L. Williams, S. Dunner et al. // *Diversity*. 2009. V.1. N.1. P.7-18.
20. Matsushima N., Miyashita H., Enkhbayar P., Kretsinger R.H. Comparative geometrical analysis of leucine-rich repeat structures in the nod-like and toll-like receptors in vertebrate innate immunity // *Biomolecules*. 2015. V.5. - N.3. C.1955-1978. DOI: 10.3390/biom5031955

21. McGill J.L., Sacco R.E. The immunology of bovine respiratory disease: recent advancements // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020. V.36. N.2. P.333-348. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.002
22. *Candida albicans* yeast and hyphae are discriminated by MAPK signaling in vaginal epithelial cells / D.L. Moyes, C. Murciano, M. Runglall et al. // *PloS one*. 2011. V.6. N.11. P.e26580. DOI: 10.1371/journal.pone.0026580
23. Munthe L.A. The cow, the boy and the lymph node--immunological principles for vaccines // *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*. 2006. V.126. N.19. C.2532-2537.
24. The IRAK4 scaffold integrates TLR4-driven TRIF and MYD88 signaling pathways / M. Pereira, D.F. Durso, C.E. Bryant et al. // *Cell reports*. 2022. V.40. N.7. P.111225. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111225
25. Rodriguez K.R., Horvath C.M. Amino acid requirements for MDA5 and LGP2 recognition by paramyxovirus V proteins: a single arginine distinguishes MDA5 from RIG-I // *Journal of virology*. 2013. V.87. N.5. P.2974-2978. DOI: 10.1128/JVI.02843-12
26. Russell C.D., Widdison S., Leigh J.A., Coffey T.J. Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine Toll-like receptor 1 gene and association with health traits in cattle // *Veterinary research*. 2012. V.43. P.1-12. DOI: 10.1186/1297-9716-43-17
27. Saito T., Gale Jr. M. Principles of intracellular viral recognition // *Current opinion in immunology*. 2007. V.19. N.1. P.17-23. DOI: 10.1016/j.coi.2006.11.003
28. Steiner D.J., Furuya Y., Metzger D.W. Host-pathogen interactions and immune evasion strategies in *Francisella tularensis* pathogenicity // *Infection and drug resistance*. 2014. C.239-251. DOI: 10.2147/IDR.S53700
29. Uenishi H., Shinkai H. Porcine Toll-like receptors: the front line of pathogen monitoring and possible implications for disease resistance // *Developmental and Comparative Immunology*. 2009. V.33. N.3. C.353-361. DOI: 10.1016/j.dci.2008.06.001
30. Ward C.J.K. Pathogen sensing in innate immunity // *Expert review of vaccines*. 2010. V.9. N.1. P.19-21. DOI: 10.1586/erv.09.141
31. Haplotype variation in bovine Toll-like receptor 4 and computational prediction of a positively selected ligand-binding domain / S.N. White, K.H. Taylor, C.A. Abbey et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. V.100. N.18. P.10364-10369. DOI: 10.1073/pnas.1333957100
32. Cooperation of the multidrug efflux pump and lipopolysaccharides in the intrinsic antibiotic resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / S. Yamasaki, S. Nagasawa, A. Fukushima et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013. V.68. N.5. P.1066-1070. DOI: 10.1093/jac/dks528
33. Zorina V.N., Vorobeva O.N., Zorin N.A. Antimicrobial activity of the human and bovine lactoferrin against gram-positive bacteria and *Candida albicans* // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2018. V.95. N.2. C.54-58.
34. Zou D., Ma L., Yu J., Zhang Z. Biological databases for human research // *Genomics, proteomics and bioinformatics*. 2015. V.13. N.1. P.55-63. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.01.006

References

1. Quality of pork when using an immunomodulatory drug / V.A. Pogodaev, I.G. Rachkov, L.V. Kononova et al. // Pig breeding. 2021. No. 7. pp. 25–28. DOI: 10.37925/0039-713X-2021-7-25-28.
2. Pogodaev V.A., Sangadzhiev D.A. Features of the growth of bull calves of the Kalmyk beef breed of cattle obtained from crosses of different lines // Izvestiya Orenburg State Agrarian University. 2021. No. 1 (87). pp. 243–246. doi: 10.37670/2073-0853-2021-87-1-243-246.
3. Surzhikova E.S., Evlagina D.D., Mikhailenko T.N., Onishchenko O.N. DNA genotyping by CAPN1, GH, LEP genes of herd replacements of beef cattle // Agricultural Journal. 2023. No. 2(16). pp. 108-116. DOI 10.48612/FARC/2687-1254/011.2.16.2023. – EDN UGZRYD.
4. Shevkhuzhev A.F., Pogodaev V.A., Golembovskii V.V., Gostishchev S.S. Beef cattle breeding in Russia and prospects for its development // Agricultural Journal. 2021. No. 4 (14). pp. 53–60. DOI 10.25930/2687-1254/007.4.14.2021
5. Application of PCR genotyping of bacterial isolates in turkey breeding / A.V. Sheplyakov, L.A. Shinkarenko, Yu.V. Titov et al. // Agricultural Journal. 2022. No. 1(15). pp. 85-94. DOI 10.25930/2687-1254/011.1.15.2022
6. Ackermann M.R., Derscheid R., Roth J.A. Innate immunology of bovine respiratory disease // Veterinary Clinics: Food Animal Practice. 2010. V.26. No.2. pp.215-228. DOI: 10.1016/j.cvfa.2010.03.001
7. Baldwin C.L., Telfer J.C. The bovine model for elucidating the role of $\gamma\delta$ T cells in controlling infectious diseases of importance to cattle and humans // Molecular Immunology. 2015. V.66. No.1. pp.35-47. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.10.024
8. Baxevanis A., Bateman A. The importance of biological databases in biological discovery // Current protocols in bioinformatics. 2015. V.50. No.1. pp.1.1.1-1.1. 8. DOI: 10.1002/0471250953.bi0101s50
9. Biological importance of the two Toll-like receptors, TLR2 and TLR4, in macrophage response to infection with *Candida albicans* / E. Blasi, A. Mucci, R. Neglia et al. // FEMS Immunology Medical Microbiology. – 2005. – V.44. – No.1. – pp.69-79. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.12.005
10. Cassidy J.P., Martineau A.R. Innate resistance to tuberculosis in man, cattle and laboratory animal models: nipping disease in the bud? // Journal of comparative pathology. - 2014. V.151. No.4. pp.291-308. DOI: 10.1016/j.jcpa.2014.08.001
11. Choudhary R. Sepsis Management, Controversies, and Advancement in Nanotechnology: A Systematic Review // Cureus. 2022. V.14. No.2. DOI: 10.7759/cureus.22112
12. Comparative RNA-Seq analysis reveals insights in *Salmonella* disease resistance of chicken; and database development as resource for gene expression in poultry / M.A. Dar, S.M. Ahmad, B.A. Bhat et al. // Genomics. 2022. V.114. No.5. pp.110475. DOI: 10.1016/j.ygeno.2022.110475
13. Stable Conjugates Between A Novel Toll-Like Receptor 7 Ligand and Protein Allergens As Modulators Of Th2 Responses In Vitro and In Vivo / L. Fili, A. Vultaggio, E. Cardilicchia, et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014. V.133. No.2. pp. AB291. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.027
14. Epigenetic modification of TLRs in leukocytes is associated with increased susceptibility to *Salmonella enteritidis* in chickens / Z. Gou, R. Liu, G. Zhao et al. // PloS one.

2012. V.7. No.3. pp. e33627. DOI: 10.1371/journal.pone.0033627
15. Guo S., Al-Sadi R., Said H.M., Ma T.Y. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14 // *The American journal of pathology*. 2013. V.182. No.2. pp. 375-387. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014
16. Hatinguais R., Willment J.A., Brown G.D. PAMPs of the fungal cell wall and mammalian PRRs // *The Fungal Cell Wall: An Armour and a Weapon for Human Fungal Pathogens*. 2020. pp. 187-223. doi: 10.1007/82_2020_201
17. Cutting edge: *Candida albicans* hyphae formation triggers activation of the Nlrp3 inflammasome / S. Joly, N. Ma, J.J. Sadler et al. // *The Journal of Immunology*. 2009. V.183. – No.6. pp. 3578-3581. DOI: 10.4049/jimmunol.0901323
18. Kasamatsu J. Evolution of innate and adaptive immune systems in jawless vertebrates // *Microbiology and immunology*. 2013. V.57. No.1. pp. 1-12. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00500.x
19. Polymorphisms within the toll-like receptor (TLR)-2,-4, and-6 genes in cattle / M. Mariotti, J. L. Williams, S. Dunner et al. // *Diversity*. 2009. V.1. No.1. pp. 7-18.
20. Matsushima N., Miyashita H., Enkhbayar P., Kretsinger R.H. Comparative geometrical analysis of leucine-rich repeat structures in the nod-like and toll-like receptors in vertebrate innate immunity // *Biomolecules*. 2015. V.5. - No.3. pp. 1955-1978. DOI: 10.3390/biom5031955
21. McGill J.L., Sacco R.E. The immunology of bovine respiratory disease: recent advancements // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2020. V.36. No.2. pp. 333-348. DOI: 10.1016/j.cvfa.2020.03.002
22. *Candida albicans* yeast and hyphae are discriminated by MAPK signaling in vaginal epithelial cells / D.L. Moyes, C. Murciano, M. Runglall et al. // *PloS one*. 2011. V.6. No.11. pp. e26580. DOI: 10.1371/journal.pone.0026580
23. Munthe L.A. The cow, the boy and the lymph node-immunological principles for vaccines // *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*. 2006. V.126. No.19. pp. 2532-2537.
24. The IRAK4 scaffold integrates TLR4-driven TRIF and MYD88 signaling pathways / M. Pereira, D.F. Durso, C.E. Bryant et al. // *Cell reports*. 2022. V.40. No.7. pp. 111225. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111225
25. Rodriguez K.R., Horvath C.M. Amino acid requirements for MDA5 and LGP2 recognition by paramyxovirus V proteins: a single arginine distinguishes MDA5 from RIG-I // *Journal of virology*. 2013. V.87. No.5. pp. 2974-2978. DOI: 10.1128/JVI.02843-12
26. Russell C.D., Widdison S., Leigh J.A., Coffey T.J. Identification of single nucleotide polymorphisms in the bovine Toll-like receptor 1 gene and association with health traits in cattle // *Veterinary research*. 2012. V.43. pp. 1-12. DOI: 10.1186/1297-9716-43-17
27. Saito T., Gale Jr. M. Principles of intracellular viral recognition // *Current opinion in immunology*. 2007. V.19. No. 1. pp. 17-23. DOI: 10.1016/j.coi.2006.11.003
28. Steiner D.J., Furuya Y., Metzger D.W. Host–pathogen interactions and immune evasion strategies in *Francisella tularensis* pathogenicity // *Infection and drug resistance*. 2014. pp. 239-251. DOI: 10.2147/IDR.S53700
29. Uenishi H., Shinkai H. Porcine Toll-like receptors: the front line of pathogen monitoring and possible implications for disease resistance // *Developmental and Comparative Immunology*. 2009. V.33. No.3. pp.353-361. DOI: 10.1016/j.dci.2008.06.001
30. Ward C.J.K. Pathogen sensing in innate immunity // *Expert review of vaccines*. 2010.

V.9. No.1. pp.19-21. DOI: 10.1586/erv.09.141

31. Haplotype variation in bovine Toll-like receptor 4 and computational prediction of a positively selected ligand-binding domain / S.N. White, K.H. Taylor, C.A. Abbey et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003. V.100. No.18. pp. 10364-10369. DOI: 10.1073/pnas.1333957100

32. Cooperation of the multidrug efflux pump and lipopolysaccharides in the intrinsic antibiotic resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / S. Yamasaki, S. Nagasawa, A. Fukushima et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013. V.68. No.5. pp. 1066-1070. DOI: 10.1093/jac/dks528

33. Zorina V.N., Vorobeva O.N., Zorin N.A. Antimicrobial activity of the human and bovine lactoferrin against gram-positive bacteria and *Candida albicans* // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2018. V.95. No.2. pp. 54-58.

34. Zou D., Ma L., Yu J., Zhang Z. Biological databases for human research // Genomics, proteomics and bioinformatics. 2015. V.13. No.1. pp. 55-63. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.01.006

Информация об авторах

А.Е. Калашников – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-технологий, тел.: +7(495)515-95-57, e-mail: aekalashnikov@yandex.ru

Е.Р. Гостева – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник, осуществляющий научное руководство отделом животноводства, тел.: +7 987-806-23-31, e-mail: ekagosteva@yandex.ru

В.Л. Ялуга – кандидат сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник лаборатории животноводства, тел.: +7 953-931-58-75, e-mail: yaluga29@yandex.ru

Information about the authors

A.E. Kalashnikov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of DNA-technology Laboratory, tel: +7 495 515-95-57, e-mail: aekalashnikov@yandex.ru

E.R. Gosteva – Doctor of Agricultural Sciences, Chief Researcher, responsible for the scientific management of the animal husbandry department, tel: +7 987- 806 -23 -31, e-mail: ekagosteva@yandex.ru

V.L. Yaluga – Candidate of Agricultural Sciences, Chief Researcher of Cattle Breeding Laboratory, tel: +7 953-931-58-75, e-mail: yaluga29@yandex.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution: All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication. The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 23.08.2023; одобрена после рецензирования 10.09.2023; принята к публикации 18.09.2023.

The article was submitted 23.08.2023; approved after reviewing 10.09.2023; accepted for publication 18.09.2023.