

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І  
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

Факультет тваринництва та водних біоресурсів

**ДОПУСКАЄТЬСЯ ДОЗАХИСТУ**

Завідувач кафедри біології тварин

\_\_\_\_\_ Кулібаба Р.О.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 р.

**БАКАЛАВРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему:** «Поліморфізм локусу пролактину у популяціях корів молочних порід»

Спеціальність 204 – технології виробництва і переробки продукції  
тваринництва

**Гарант освітньої програми**

д. с.–г. наук, професор \_\_\_\_\_ Прокопенко Н.П.

**Керівник бакалаврської кваліфікаційної роботи**

Доктор с.–г. наук, професор \_\_\_\_\_ Кулібаба Р.О.

**Виконав**

\_\_\_\_\_ Сахошко М.О.

**КИЇВ – 2025**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ  
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ  
Факультет тваринництва та водних біоресурсів**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри біології тварин док  
с.–г. наук, професор

Сахацький М.І.

« » \_\_\_\_\_ 2024 р.

**ЗАВДАННЯ**

**на виконання бакалаврської кваліфікаційної роботи студенту**

**Сахошко Микола Олегович**

**Спеціальність:** 204 – Технологія виробництва та переробки продукції тваринництва

**Тема бакалаврської роботи:**

«Поліморфізм локусу пролактину у популяціях корів молочних порід»

**Затверджена наказом ректора НУБІП України №1910«С» від 25.10.2024 р.**

**Термін подання завершеної роботи (проєкту) на кафедру 2025 травня «19»  
(рік, місяць, число)**

**Термін подання завершеної роботи на кафедру 2025.05.19**

**Вихідні дані до бакалаврської кваліфікаційної роботи:** наукові публікації за темою роботи, інформація з сайтів виробників спеціалізованого обладнання для молекулярної біології, міжнародні бази даних NCBI та ENSEMBL genome browser, on-line інструментарій спеціалізованих баз даних секвенованих послідовностей (Nucleotide BLAST, Pick Primers, Primers-BLAST).

**Перелік питань, які потрібно розробити:**

- проаналізувати інформацію стосовно особливостей нуклеотидної структури гену пролактину великої рогатої худоби за використання міжнародних баз даних NCBI та Ensembl;
- проаналізувати наявну в науковій літературі інформацію щодо особливостей генетичної структури різних популяцій великої рогатої худоби;
- провести порівняльний аналіз розподілу різних алельних варіантів пролактину у породах ВРХ різного напрямку продуктивності; визначити перспективні маркерні системи у гені пролактину;

- провести пошук та перевірку ефективності використання специфічних праймерних систем за використання спеціалізованого on-line інструментарію (Nucleotide BLAST, Pick Primers, Primers-BLAST).

Перелік графічних документів: рисунки, таблиці.

Дата видачі завдання: «10» листопада 2024 р.

**Керівник бакалаврської  
кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_

(підпис)

Кулібаба Р.О.

\_\_\_\_\_

(прізвище та ініціали)

**Завдання прийняв до виконання**

\_\_\_\_\_

(підпис)

Сахошко М.О.

\_\_\_\_\_

(прізвище та ініціали студента)

## ЗМІСТ

<b>РЕФЕРАТ</b>	5
<b>ВСТУП</b>	7
<b>РОЗДІЛ 1. МАРКЕР–АСОЦІЙОВАНА СЕЛЕКЦІЯ У ТВАРИННИЦТВІ</b>	
1.1. Переваги маркер–асоційованої селекції (MAS)	8
1.2. Умови та проблематика застосування маркер–асоційованої селекції (MAS) у тваринництві	9
1.3. Перспективи застосування маркер–асоційованої селекції (MAS)	11
1.4. Труднощі роботи з маркер–асоційованою селекцією (MAS)	14
<b>РОЗДІЛ 2. ПРОЛАКТИН ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ – БУДОВА ТА ФУНКЦІЇ</b>	16
2.1 Біоактивність гормону пролактину	16
2.2 Особливості синтезу та секреції пролактину	17
2.3 Особливості біологічних механізмів на клітини–мішені	19
<b>РОЗДІЛ 3. ГЕН ПРОЛАКТИНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ ОБ’ЄКТ У ДОСЛІДЖЕННІ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ</b>	24
3.1 Ген пролактину ( <i>PRL</i> )	24
3.2 Поліморфізм гену пролактину ( <i>PRL</i> ) у популяціях великої рогатої худоби у різних порід та напрямів продуктивності	25
3.3 Біоінформаційний аналіз варіативності гену пролактину ( <i>PRL</i> ) в популяціях великої рогатої худоби	29
3.4 Перспективні маркерні системи в локусі пролактину ( <i>PRL</i> )	32
<b>ВИСНОВКИ</b>	35
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	37

## РЕФЕРАТ

У сучасному тваринництві дедалі більшого значення набуває використання молекулярно–генетичних методів, зокрема маркерно–асоційованої селекції (MAS), що дозволяє здійснювати добір тварин за бажаними алелями до прояву ознак продуктивності. Одним із важливих генетичних маркерів, що розглядається у контексті підвищення ефективності молочного скотарства, є ген пролактину (PRL), пов'язаний з регуляцією процесів лактогенезу.

У роботі представлено узагальнений аналітичний огляд наукових досліджень, присвячених вивченню поліморфізму гена *PRL* у популяціях великої рогатої худоби молочного напрямку. Основну увагу приділено однонуклеотидному поліморфізму rs211032652 (C>T), що локалізується у четвертому екзоні гена та змінює сайт рестрикції для ферменту *RsaI*. Цей варіант широко використовується в селекційних дослідженнях завдяки встановленим асоціаціям з показниками молочної продуктивності.

На основі проаналізованих літературних джерел встановлено, що частота алелів та генотипів за даним поліморфізмом варіює залежно від породи. У більшості випадків переважає алель С, що особливо характерно для голштинських і чорно–рябих популяцій. У деяких породах зафіксовано зв'язок генотипу СС або ТТ з вищими показниками надою за період лактації, причому ефект виявляється як у першій, так і в наступних лактаціях. Різниця між породами може свідчити про специфіку взаємодії генотипу з навколишнім середовищем або генетичним фоном тварин.

Матеріали роботи дозволяють зробити висновок про значну селекційну цінність локусу пролактину як маркеру господарсько корисних ознак та доцільність його подальшого застосування у програмах генетичного вдосконалення молочної худоби.

## ABSTRACT

In modern animal husbandry, the use of molecular genetic methods—particularly marker-assisted selection (MAS) – is gaining increasing importance. MAS enables the selection of animals carrying favorable alleles even before the phenotypic expression of economically important traits. One of the key genetic markers considered in the context of improving dairy cattle productivity is the prolactin (PRL) gene, which plays a crucial role in regulating lactogenesis.

This paper presents a generalized analytical review of scientific studies focused on polymorphism of the *PRL* gene in dairy cattle populations. Particular attention is given to the single nucleotide polymorphism rs211032652 (C>T), located in the fourth exon of the gene, which alters the recognition site for the restriction enzyme *Rsa*I. This variant is widely used in selection research due to its established associations with milk production traits.

Based on the analyzed literature, allele and genotype frequencies at this locus vary among breeds. In most cases, the C allele predominates, especially in Holstein and black-and-white populations. Some studies have shown that the CC or TT genotype is associated with higher milk yields during the lactation period, with the effect observed in both the first and subsequent lactations. These interbreed differences may reflect the specific interaction between genotype and environmental or genetic background factors.

The materials reviewed in this work indicate the significant breeding value of the prolactin locus as a marker for economically important traits and support its further application in genetic improvement programs for dairy cattle.

## ВТУП

Одним із головних завдань сучасного тваринництва є підвищення продуктивності, поліпшення відтворних якостей та стійкості тварин до дії несприятливих чинників довкілля. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває впровадження новітніх підходів до селекції, зокрема застосування методів молекулярної генетики. Одним із перспективних напрямів є маркер-асоційована селекція (MAS), яка дозволяє відбирати тварин за наявністю сприятливих алельних варіантів генів, пов'язаних із господарсько корисними ознаками, ще до прояву фенотипу.

Особливу увагу дослідників привертають гени, які безпосередньо або опосередковано впливають на лактаційну функцію, зокрема ген пролактину (*PRL*). Пролактин є біологічно активним гормоном, що виконує ключову роль у регуляції репродуктивної функції, стимуляції розвитку молочної залози та секреції молока у великої рогатої худоби. Вивчення генетичної варіабельності гена *PRL*, зокрема однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), дає змогу ідентифікувати генотипи, пов'язані з підвищеною молочною продуктивністю, що становить значний інтерес для практичної селекції.

Актуальність теми дослідження зумовлена необхідністю удосконалення селекційних програм для вітчизняних порід великої рогатої худоби з урахуванням сучасних досягнень геноміки. У роботі особливу увагу приділено аналізу поліморфізму гена *PRL* у різних породах ВРХ та оцінці можливостей його застосування у програмах MAS. Також розглянуто біологічні особливості пролактину, його синтез, секрецію та механізми дії, що дозволяє комплексно охарактеризувати об'єкт дослідження. Мета роботи полягає в узагальненні сучасних даних щодо маркер-асоційованої селекції у тваринництві та визначенні перспектив використання поліморфізму гена *PRL* у програмах генетичного вдосконалення великої рогатої худоби молочного напрямку продуктивності.

## **РОЗДІЛ 1. Маркер–асоційована селекція у тваринництві**

### **1.1. Переваги маркер–асоційованої селекції (MAS)**

У сучасному тваринництві досягнення високої продуктивності, поліпшення якості продукції та забезпечення стійкості до хвороб є ключовими завданнями. Однак традиційні селекційні підходи, що базуються на фенотипових характеристиках, мають певні обмеження, особливо щодо ознак із низьким рівнем спадковості, складних для оцінювання або таких, що проявляються на пізніх стадіях життя тварини. У зв'язку з цим, маркер–асоційована селекція стала важливим інструментом у генетичному поліпшенні тварин [31].

Маркерна селекція (Marker–Assisted Selection, MAS) є методом опосередкованого відбору тварин із високими генетичними якостями [78]. Цей метод дає змогу відбирати тварин на основі генетичних маркерів, що асоціюються з кількісними ознаками й підвищує точність і результативність селекційного процесу. Такий підхід особливо ефективний для характеристик, які складно або дорого визначити, мають низький рівень спадковості або проявляються лише на певних етапах розвитку чи у тварин певної статі. Використання MAS сприяє швидшому генетичному вдосконаленню, скороченню інтервалів між поколіннями та підвищенню достовірності оцінювання племінної цінності. [79]. MAS є найпоширенішим способом використання маркерних технологій у племінній роботі [78].

Маркерна селекція може застосовуватись для ідентифікації генів, пов'язаних із спадковими захворюваннями, стійкістю до різних хвороб і показниками якості продукції. Її також доцільно використовувати для покращення таких характеристик, як тривалість життя, рівень несучості, адаптація до стресових умов, а також для формування бажаних поведінкових рис, типових для конкретних видів тварин [42].

MAS дедалі частіше використовується разом з іншими методами, особливо геномною селекцією. Ці поєднання дає нові можливості для покращення репродуктивних і продуктивних ознак у тварин. Створення більш точних селекційних індексів і використання сучасних високопродуктивних методів генотипування значно підвищують ефективність селекційних методів. [3].

MAS є особливо ефективною при роботі з ознаками, які мають низьку спадковість, виявляються пізно або потребують дорогих і складних методів оцінки. Завдяки впровадженню цього підходу можна досягти більш точного прогнозу племінної цінності, скоротити інтервал між поколіннями та підвищити загальну ефективність селекційних програм [79].

Отже, забезпечення підвищення продуктивності та стійкості тварин до інфекційних захворювань залишається одним із ключових напрямів племінної роботи у скотарстві. Такий підхід поглиблює молекулярно–генетичну характеристику тварин та сприяє вдосконаленню селекційних програм [84].

## **1.2. Умови та проблематика застосування маркер–асоційованої селекції (MAS) у тваринництві**

Але MAS може забезпечити прискорення генетичного прогресу лише за умови постійного виявлення нових локусів кількісних ознак (QTL). Додатковий приріст, отриманий завдяки MAS, зменшується зі збільшенням кількості поколінь, якщо селекція здійснюється по одному й тому ж QTL. Крім того, темпи виявлення нових QTL залишаються складними для прогнозування. Ефективність MAS є вищою, коли мова йде про ознаки, як–от плодючість чи м'ясна продуктивність. Основною метою використання MAS є підвищення ефективності селекційної відповіді на зміни [39]. Щоб включити виявлені QTL до селекційних програм, необхідно точно ідентифікувати поліморфізми, які обумовлюють відповідний фенотиповий ефект [54]. На ефективність MAS

впливають як рекомбінація між маркером і QTL, так і мутації в інших ділянках геному [26].

Удосконалення геномних карт і методів аналізу QTL з часом дозволить подолати проблему рекомбінації, оскільки буде можливим точне визначення генів і специфічних поліморфних алелів, що формують QTL. Ефективність MAS оцінюється в межах 10–20% приросту, залежно від впливу відповідного QTL [12].

У процесі застосування MAS в популяціях, сприятливі алелі швидко накопичуються протягом кількох перших поколінь у порівнянні з традиційною селекцією, що базується на методі BLUP (метод оцінки генетичного потенціалу). Щоб результати генотипування мали практичне значення, важливо забезпечити тісний зв'язок між маркерними локусами та QTL.

Для ефективного використання інформації про QTL у селекційних програмах необхідно розробити відповідні критерії відбору, які б узгоджували молекулярні та фенотипові дані. Оптимальні стратегії селекції повинні передбачати відбір кращих тварин як потенційних батьків наступного покоління. MAS особливо ефективна для ознак, контрольованих QTL з великим ефектом, коли прямий фенотиповий відбір є економічно затратним [2].

Водночас реалізація MAS вимагає наявності дисбалансу зчеплення (Linkage disequilibrium, LD), який може бути використаний, зокрема, в молочному скотарстві в межах родин. Проблемою такого підходу є потреба у великій кількості нащадків від кожної групи для забезпечення об'єктивної оцінки ефектів. На практиці більшість селекційних схем для молочної худоби, що враховують маркерну інформацію, ґрунтуються на даних, отриманих у межах окремих родин [33].

У такому контексті особливої важливості набуває дослідження генетичної структури популяцій великої рогатої худоби різних порід за сукупністю локусів, пов'язаних із QTL, а також генів–кандидатів. При цьому особливу

цінність мають результати, отримані під час вивчення малодосліджених маркерних систем [82].

Наприклад, у великій рогатій худобі маркери використовуються для відбору тварин із підвищеним потенціалом до молочної продуктивності або резистентність до маститу [31]. У галузі птахівництва MAS активно впроваджується для підвищення м'ясних якостей та стійкості до інфекційних захворювань [85].

Програми розведення великої рогатої худоби, що складаються з селекції за допомогою MAS, були застосовані для селекції молочних корів на наявність варіанту  $\beta$ -казеїну A2, який, як відомо, забезпечує кращу засвоюваність молока [46].

Виробництво молока є важливою кількісною ознакою у скотарстві, яка значно покращилася в сучасний час завдяки селекції, проведеній у тваринництві. Як і будь-яка ознака, вона є результатом взаємодії кількох генетичних та екологічних факторів [8,11].

Останнім часом значно зросло використання інформації про LD для ідентифікації QTL [75]. Наступним етапом після картування цих локусів є їх інтеграція в систему прогнозування племінної цінності тварин. У молочному скотарстві вже існує низка прикладів, коли маркери, пов'язані з LD, застосовуються для попереднього відбору племінних кандидатів [19].

Залучення ДНК-інформації в популяціях, де існує LD, дозволяє суттєво підвищити точність відбору найбільш перспективних особин. Водночас ефективне застосування MAS передбачає наявність LD, який, зокрема у молочній худобі, може бути реалізований у формі маркерної селекції в межах родини [78].

### **1.3. Перспективи застосування маркер-асоційованої селекції (MAS)**

Генетичний аналіз дозволяє визначити, які ознаки індивід передасть нащадкам, незалежно від впливу середовища. Це відкриває можливості для

селекції за такими характеристиками, фенотип яких складно оцінити, зокрема для генів, що забезпечують стійкість до хвороб. MAS також дозволяє здійснювати селекцію за рецесивними або мутантними генами [4].

Однією з ключових переваг цього підходу є можливість прогнозування фенотипу на ранніх етапах розвитку, що значно прискорює процес відбору. Маркерна селекція демонструє вищу стабільність порівняно з традиційними методами для ознак, пов'язаних із статтю (наприклад, молочна продуктивність), ознак з низьким рівнем спадковості, або таких, що погано відображають племінну цінність (наприклад, розмір приплоду чи фертильність), де зазвичай не спостерігається вираженої селекційної відповіді [22].

MAS є ефективною для оцінки характеристик туші (наприклад, якості м'яса), які неможливо дослідити на живих племінних тваринах, або коли фенотипування є економічно затратним – наприклад, у разі стійкості до захворювань. Крім того, метод застосовується для ознак, що мають генетичний зв'язок з такими важливими економічними показниками, як молочна продуктивність чи вміст білка в молоці [59].

MAS також корисна для характеристик, що проявляються на пізніх етапах життя та контролюються полігенними механізмами [39], а також у випадках складної генотип–середовищної взаємодії та за умов довготривалого й дорогого тестування нащадків, яке супроводжується значним інтервалом між поколіннями. MAS є ефективним інструментом для скорочення інтервалу між поколіннями завдяки можливості здійснення відбору на ранніх етапах розвитку, ще до досягнення статевої зрілості. Вона також дозволяє здійснювати селекцію за ознаками, які притаманні лише одній статі [55].

MAS особливо корисна в програмах гібридизації, коли необхідно інтегрувати цінні генотипи у високопродуктивні місцеві породи, зберігаючи при цьому їхні переваги щодо загальної племінної цінності. Гени, що забезпечують стійкість до захворювань у місцевих популяціях, мають особливе

значення в програмах удосконалення, де високопродуктивне імпортоване поголів'я схрещується з місцевими тваринами [15].

Ознаки, пов'язані з репродуктивною здатністю, материнською поведінкою, доглядом за потомством і виживання молодняка, є перспективними для використання MAS, оскільки проявляються лише у самок і лише в період першого відтворення. Стійкість до хвороб, як правило, важко оцінити в однакових умовах, що також обмежує її застосування в традиційних програмах селекції, на відміну від MAS [76].

Очікується, що маркерна селекція матиме обмежений вплив на поліпшення вівнової продуктивності, оскільки ці ознаки мають високу спадковість і доступні для вимірювання ще до початку відбору. Ефективність використання кормів і материнські якості, які є ключовими у пастуших системах виробництва [14], обмежуються в селекції через високі витрати на їх фенотипування, тому MAS є більш привабливим варіантом для їх генетичного покращення [6].

MAS забезпечила приріст селекційного ефекту на 24%, коли частина кандидатів на відбір була забита для отримання точних фенотипових даних з туш. Якщо ж для забою обирали іншу половину, яка не потрапила до основного відбору, отриману інформацію про зв'язок між маркером і фенотипом можна було використати для наступного селекційного циклу, що дозволяло збільшити генетичний приріст до 64% [39].

Ефективність MAS зростає за умови високої кореляції маркера з цільовим фенотипом, що значно підвищує результативність сучасних програм розведення [17]. Протягом останніх десяти років було ідентифіковано та картографовано велику кількість генетичних маркерів, пов'язаних із QTL, що впливають на економічно важливі риси у великої рогатої худоби – такі як молочна продуктивність, конституція тіла та резистентність до захворювань [77].

Розвиток геноміки полегшив ідентифікацію маркерів, які в кінцевому підсумку можуть бути використані в MAS. Зокрема, особливий інтерес

викликає підхід Genome Wide Association Study (GWAS), який спочатку використовувався в дослідженнях генетики людини для встановлення зв'язку генетичних варіацій з певними захворюваннями [66]. Метод базується на скануванні геному багатьох різних людей на наявність генетичних маркерів, які можуть бути використані для прогнозування наявності захворювання у досліджуваній популяції. Зовсім недавно GWAS був застосований у галузі розведення домашніх тварин та генетики, і було описано багато генетичних маркерів, що впливають на важливі економічні ознаки [18].

#### **1.4. Труднощі роботи з маркер–асоційованою селекцією (MAS)**

Зростаючі витрати на збір зразків для генотипування та отримання повних генотипових даних у селекції з використанням MAS є ключовим обмеженням у селекційних програмах. Проведення генотипування всієї популяції є особливо складним завданням у комерційних стадах молочної худоби. Зменшити витрати можна шляхом відбору найбільш інформативних тварин на основі фенотипових характеристик [9], результатів сегрегаційного аналізу [35] або комбінації фенотипічної та генотипової інформації [36].

Втім, існує низка проблем: обмежена кількість повністю охарактеризованих генів, недостатня згода користувачів, низька точність локалізації QTL. У більшості випадків у популяції немає повної інформації про генотипи, яку використовують у MAS, бракує маркерів, а селекція на основі маркерів не завжди надійна через можливу переоцінку ефектів QTL та помилки в їх розташуванні. Часто трапляється проблема непослідовності QTL – коли виявлений ефект не повторюється у різні роки або в інших популяціях [37].

Одним із головних завдань тваринників–селекціонерів є впровадження зчеплених із QTL маркерів у селекційні програми за допомогою MAS [43]. У тваринництві MAS може реалізовуватись через LD або шляхом генної селекції [19]. Картування локусів QTL та проведення геномних досліджень сприяють точнішій та ефективнішій реалізації MAS [32]. Такий підхід дає змогу

проводити селекцію без необхідності оцінювати нащадків. Крім того, MAS дозволяє відбирати тварин серед родичів, які фенотипово не виявляють бажаних ознак [23]. Очікується, що найбільший ефект MAS дасть для ознак із високою спадковістю, які вже мають майже оптимальні алельні варіанти у комерційних популяціях великої рогатої худоби. Впровадження MAS у молочному скотарстві може забезпечити істотні економічні вигоди [56].

Серед інших викликів слід відзначити складність інтерпретації взаємодії між маркерами та середовищем, що може змінювати прояв ознак залежно від умов утримання та годівлі. Також, потреба в постійному оновленні баз даних генотипів і фенотипів вимагає високої якості менеджменту даних. Додатково, етичні міркування, зокрема пов'язані з обмеженням генетичного різноманіття через надмірний відбір за окремими маркерами, залишаються предметом дискусій у науковому та фермерському середовищі [52,88].

## РОЗДІЛ 2. Пролактин великої рогатої худоби – будова та функції

### 2.1. Біоактивність гормону пролактину

Пролактин – це білковий гормон, що продукується аденогіпофізом. Спершу його назвали так через здатність стимулювати лактацію у відповідь на смоктальний рефлекс у молодих ссавців. Проте сучасні дослідження свідчать, що функції пролактину значно складніші, ніж вважалося раніше. З хімічної точки зору, він представлений у численних посттрансляційних формах, які відрізняються за розміром та хімічними модифікаціями, зокрема фосфорилюванням та глікозилюванням.

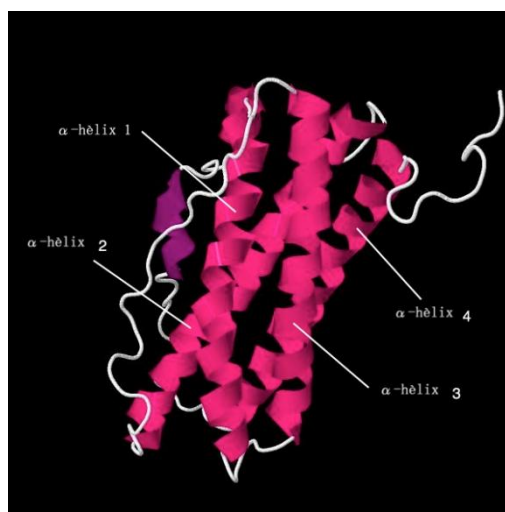


Рис. 2.1. Тривимірна структура пролактину

Синтез пролактину відбувається не лише в гіпофізі, а й у центральній нервовій системі, імунній системі, матці, тканинах, пов'язаних із зачаттям, і навіть у молочній залозі. Його функції виходять далеко за межі репродуктивної сфери: пролактин впливає на різні типи поведінки та бере участь у підтриманні гомеостазу [7].

Вивільнення пролактину може бути зумовлене не лише годуванням, а й іншими стимулами, такими як світло, звуки, запахи та стрес. Хоча дофамін гіпоталамуса відомий як основний інгібітор секреції пролактину, існують й

інші чинники – як у мозку, так і в периферичних органах, – які можуть як пригнічувати, так і стимулювати його виділення [51].

Пролактин є поліпептидним гормоном, який синтезується і секретується лактотрофами – спеціалізованими клітинами передньої частки гіпофіза. Його назва походить від початкового відкриття – екстракт гіпофіза великої рогатої худоби сприяв збільшенню зобного мішка та виробленню зобного молока у голубів, а також стимулював лактацію у кроликів. Проте сучасна наука довела, що пролактин має понад 300 різних біологічних функцій [49], багато з яких не відображені в його назві.

Особливу увагу було приділено вивченню молочної залози з метою з'ясування механізмів синтезу та виділення молока [19]. Завдяки генетичній та функціональній спорідненості пролактину (PRL), гормону росту та плацентарний лактоген (PL), вчені припускають, що ці гормони мають спільного генетичного предка [48]. Водночас, механізм дії PRL та його регуляторні гени залишаються недостатньо вивченими [68].

Сьогодні відомо, що цей гормон не лише бере участь у процесах розмноження, включно з лактацією, а й виконує важливі гомеостатичні функції в організмі. Більше того, синтез і секреція пролактину відбуваються не лише в передній долі гіпофіза, а й інші тканини та органи також здатні його продукувати [51].

Упродовж останніх десятиліть науковці активно працювали над удосконаленням надоїв та підвищенням якості молока у молочних корів. Нещодавно дослідження в галузі годівлі жуйних тварин і фізіології організму набули нового поштовху завдяки використанню сучасних молекулярних технологій, таких як мікрочипи та секвенування РНК [10].

## **2.2. Особливості синтезу та секреції пролактину**

Клітини передньої частки гіпофіза, що синтезують і секретують пролактин називають – лактотрофи. Вперше їх виявили за допомогою світлової

мікроскопії та традиційних методів забарвлення. Залежно від статі та фізіологічного стану тварини, ці клітини становлять від 20 до 50% усієї клітинної популяції аденогіпофіза. Пізніше їх достовірно ідентифікували у мишей, щурів та людей шляхом імуноцитохімічного аналізу з використанням антитіл до пролактину, специфічних для кожного виду [49, 7, 56, 57].

Найдокладніше морфологія та розподіл лактотрофів вивчені у щурів. У них пролактин-вмісні клітини розташовані переважно в латероventральній зоні передньої частки гіпофіза та утворюють смугу, що прилягає до проміжної частки. За формою ці клітини різноманітні: здебільшого багатогранні або кутасті, але іноді зустрічаються також округлі чи овальні [24].

Перше свідчення про синтез пролактину в мозку належить Фуксе та співавторам, які зафіксували наявність пролактин-імунореактивних аксональних закінчень у гіпоталамусі. Згодом імунореактивність до пролактину була виявлена і в інших ділянках головного мозку, зокрема в корі головного мозку, мигдалині, перегородці, стовбурі мозку, мозочку, спинному мозку, а також у судинному сплетенні [20].

У багатьох видів ссавців імунореактивність до пролактину спостерігається в різних ділянках гіпоталамуса. Для підтвердження того, що пролактин у гіпоталамусі синтезується локально – незалежно від його продукції в гіпофізі – було застосовано кілька експериментальних підходів [17].

Використовуючи методи стандартного пептидного картування та секвенування продуктів полімеразної ланцюгової, було встановлено, що пролактин, синтезований у гіпоталамусі, має таку саму первинну структуру, як і пролактин гіпофізарного походження. Це свідчить про те, що ген пролактину, активний у гіпоталамусі, є ідентичним до того, що експресується в передній частці гіпофіза [67].

Плацента окрім своєї основної ролі як органу обміну між матір'ю і плодом, також виконує важливі ендокринні функції. Вона синтезує низку гормонів, зокрема плацентарні лактогени, які були виявлені у різних видів щурів, мишей,

хом'яків, корів, свиней та людини. У щурів плацента продукує цілий спектр пролактиноподібних білків, які мають подібну структуру до гіпофізарного пролактину.

У свою чергу, децидуальна оболонка також синтезує пролактиноподібну молекулу, яка у людини практично не відрізняється від гіпофізарного пролактину, тоді як у щурів має певні відмінності. Кожна з цих пролактиноподібних молекул може зв'язуватися з пролактином-R, а їх секреція регулюється місцевими децидуальними, але не гіпоталамічними пролактин-рилізинг-факторами (PRF). Прогестерон також був ідентифікований як потужний стимулятор вироблення децидуального пролактину [38].

Пролактин виявляється як у клітинах епітелію молочної залози під час лактації, так і безпосередньо в молоці. Частина пролактину, присутнього в молоці, безперечно походить із гіпофіза та надходить у молочну залозу з кров'ю. Це означає, що певна кількість пролактину не синтезується в самій залозі, а надходить ззовні. Крім того, молочна залоза може бути місцем посттрансляційної модифікації пролактину. У як людському, так і щурячому молоці було виявлено значно більше варіантів пролактину, ніж у кров'яній сироватці, що підтверджує участь молочної залози в його подальшій обробці [18].

### **2.3. Особливості біологічних механізмів на клітини-мішені**

Хоча пролактин найбільше відомий своєю дією на молочну залозу, його роль не обмежується лише лактацією. Він також впливає на інші фізіологічні процеси, пов'язані з розмноженням у ссавців. Зокрема, у деяких видів, особливо в гризунів, пролактин необхідний для підтримки функціонування жовтого тіла та стимуляції його секреторної активності. Крім того, пролактин залучений до регуляції поведінкових аспектів розмноження таких, як статеві активність і прояви материнської поведінки.

Пролактин чинить багатогранний вплив на молочну залозу, сприяючи її росту та розвитку (мамогенез), ініціюванню синтезу молока (лактогенез) і підтримці його секреції (галактопоез) [59].

Хоча участь пролактину в розвитку молочної залози давно визнана, сучасні експериментальні методи лише підтвердили ці висновки. Зокрема, цілеспрямоване вимкнення гена пролактину (нокаут) або його рецептора призводить до порушень формування молочних залоз (аномального мамогенезу). Відомо також, що лактогенез (початок вироблення молока) потребує гіпофізарного пролактину – це підтверджується тим, що видалення гіпофіза у вагітних тварин повністю блокує подальшу лактацію. У мишей з повним нокаутом гена пролактину або його рецептора (гомозигот) не відбувається вироблення молока через порушення розвитку молочних залоз. Цікаво, що миші з частковим нокаутом гена пролактину мають нормальний розвиток залоз, тоді як гетерозиготні миші з нокаутом рецептора пролактину (RPRL) у першому поколінні (F1) не здатні до лактації під час першого приплоду. Водночас у наступному приплоді у них спостерігається нормальне вироблення молока.

У наступних репродуктивних циклах у мишей поколінь F1 і F2 мамогенез відбувається достатньо активно, щоб забезпечити лактацію. Це свідчить про те, що у гетерозиготних особин дефект призводить до уповільнення розвитку молочної залози, а не до його повної відсутності. Таким чином, ці дані додатково підтверджують, що для повноцінної лактації необхідна наявність обох функціональних алелів RPRL [50].

Слід зазначити, що жодна з цих дій не зумовлена виключно пролактином, цей гормон є лише гравцем в оркестрі гормонів та факторів росту, які впливають на молочну залозу. Під час вагітності широке розгалуження проток та розвиток альвеол є функцією прогестерону та пролактину або плацентарного лактогену.

Пролактин виступає важливим медіатором у межах імунонейроендокринної мережі, де тісно взаємодіють нервова, ендокринна та імунна системи. Він бере активну участь у регуляції як гуморальних, так і клітинних імунних реакцій, як у нормальних фізіологічних умовах, так і за патологій, зокрема аутоімунних захворювань.

Першим підтвердженням імуномодулювальної ролі пролактину стало дослідження 1972 року, яке показало, що введення екзогенного пролактину покращує функцію тимуса у карликових мишей із пролактиновим дефіцитом. Згодом Nagy і Bergzi [41] встановили, що видалення гіпофіза або пригнічення секреції пролактину за допомогою бромокриптину послаблює гуморальну та клітинну імунну відповідь — і ці зміни можна відновити шляхом введення зовнішнього пролактину. У подальших дослідженнях було виявлено, що дефіцит пролактину часто супроводжується різноманітними імунними порушеннями [80].

Однією з найменш досліджених функцій пролактину є його вплив на транспорт води та розчинених речовин крізь клітинні мембрани у ссавців. Інтерес до цієї теми виник після того, як у нижчих хребетних було встановлено, що пролактин стимулює мембранний транспорт солей, що дозволило припустити його можливу роль як осморегуляторного гормону [53].

У ссавців деякі ефекти пролактину на транспортні процеси мають чітке фізіологічне пояснення. Зокрема, в епітеліальних клітинах молочної залози пролактин впливає на рух іонів, що відповідає його лактогенним властивостям. Одним із перших виявлених ефектів було зниження транспорту натрію та підвищення транспорту калію через клітини молочної залози кроликів під дією пролактину [47, 54].

Пролактин також впливає на водний транспорт через амніотичні оболонки. Зокрема, він стимулює переміщення води через амніон у морських свинок та овець, тоді як у людини, навпаки, пригнічує цей процес. Крім того, пролактин

бере участь у транспортуванні рідини, натрію, хлоридів і кальцію через епітеліальні мембрани кишечника.

Попри те, що це питання досі не досліджено системно, існують підстави вважати, що підвищений транспорт розчинених речовин у пізній період вагітності може бути одним із механізмів, за допомогою якого пролактин готує організм матері до майбутньої лактації [60].

Найвідомішим фізіологічним стимулом секреції пролактину є смоктання, яке здійснює потомство під час годування. Цей процес є класичним прикладом нейроендокринного рефлексу. Подібно до того, як м'язове скорочення, що виникає у відповідь на електрохімічний стимул, розглядається як рефлекс стимул–скорочення, вивільнення пролактину у відповідь на смоктання можна охарактеризувати як рефлекс стимул–секреція [45].

У корів рівень пролактину в крові починає зростати вже через 1–3 хвилини після початку годування, досягає максимуму приблизно за 10 хвилин, залишається стабільно підвищеним протягом усього періоду смоктання та знижується після його припинення. Припинення смоктального стимулу спричиняє припинення секреції пролактину, а темп зниження його концентрації в крові залежить від швидкості метаболічного кліренсу цього гормону. Крім того, обсяг вивільнення пролактину залежить від сили стимулу – чим більше дитинчат смокчуть одночасно, тим вищий рівень секреції гормону [18].

У людини, великої рогатої худоби та гризунів реакція секреції пролактину на годування накладається на внутрішній циркадний ритм. Це означає, що однакова сила смоктального стимулу може викликати різну гормональну відповідь залежно від часу доби, зокрема, секреція пролактину буде сильнішою в періоди, коли ендогенний циркадний ритм природно підсилює цю відповідь [40].

Дослідження показали, що пригнічення рівня пролактину в крові великої рогатої худоби за допомогою бромкриптину не впливає на секрецію прогестерону жовтим тілом, тривалість лютеїнової фази або інші параметри

статевого циклу. Це свідчить про те, що пролактин не є основним регулятором функції жовтого тіла у корів. Жовте тіло корів може самостійно синтезувати пролактин, незалежно від гіпофіза. Проте, вплив цього локального пролактину на функцію жовтого тіла залишається неясним, оскільки додавання екзогенного пролактину не змінює секрецію прогестерону в культурі клітин жовтого тіла. Та у корів основним гормоном, що підтримує функцію жовтого тіла, є лютеїнізуючий гормон (ЛГ), а не пролактин [34].

## РОЗДІЛ 3. Ген пролактину – перспективний об’єкт у дослідженні ВРХ

### 3.1. Ген пролактину (*PRL*)

*PRL* відіграє важливу роль у початку та підтримці лактації. Різні компоненти молока, включаючи білки, лактозу, ліпіди та інші важливі складові, синтезуються в результаті його дії на рівні альвеол молочної залози. Синтез молока також підтримується *PRL* в результаті споживання сухої речовини та збільшення споживання корму [30]. Крім того, *PRL* має опосередкований вплив на рівень експресії генів молочного білка [21 , 65].

Пролактин має подібну амінокислотну послідовність і просторову будову до гормону росту та плацентарного лактогену, що вказує на їхню спільну еволюційну спорідненість. Численні дослідження вказують на високий рівень поліморфізму гена *PRL* та його асоціацію з ознаками молочної продуктивності [18].

Ген *PRL* розташований в 23 хромосомі, що містить п'ять екзонів та чотири інтрони. Він кодує білок, що складається з 229 амінокислот. Після відщеплення сигнального пептиду утворюється одноланцюговий поліпептид з 198 амінокислот у активній формі, який бере участь у численних ендокринних процесах [20].

Він не включений до жодного локусу кількісних ознак групи зчеплення і не вважається локусом із сильним або слабким впливом на ознаки молочної продуктивності. Натомість, було продемонстровано, що рецептор пролактину (*RPLR*) має слабкий вплив у цьому відношенні [1].

*RPLR* належить до надродини цитокінових рецепторів класу I, які відіграють ключову роль у трансдукції сигналів, ініційованих *PRL*. У великої рогатої худоби ген *PRLR* локалізовано на хромосомі 20 (BTA20). Рецептор експресується в широкому спектрі тканин, включаючи молочну залозу, печінку, гіпофіз, яєчники, імунні клітини та інші.

PRL зв'язується з позаклітинним доменом PRLR, що активує сигнальний шлях. Це призводить до фосфорилування внутрішньоклітинного домену рецептора, активації транскрипційного фактора та транскрипції генів, пов'язаних із лактацією, ростом клітин і регуляцією імунної відповіді [74].

Ген *PRLR* у великої рогатої худоби продукує кілька ізоформ рецептора, що зумовлено альтернативним сплайсингом. Ці ізоформи можуть мати різну активність та варіабельність у відповіді на PRL. Ген *PRLR* є поліморфним, і деякі SNP асоціюються з ознаками молочної продуктивності, такими як обсяг продукції молока, вміст жиру і білка.

Зокрема, дослідження показали, що поліморфізм гена *PRLR* може бути потенційним молекулярним маркером для селекції за економічно важливими ознаками у молочному скотарстві [74].

### **3.2. Поліморфізм гену пролактину (*PRL*) у популяціях великої рогатої худоби у різних порід та напрямів продуктивності**

У практичній генетиці великої рогатої худоби значну увагу зосереджено на дослідженні поліморфізму генів, що кодують молочні білки, та ідентифікації алельних варіантів, асоційованих із показниками молочної продуктивності та якості молока [25,76].

У гені *PRL* великої рогатої худоби виявлено різноманітні поліморфізми [38], зокрема 45 SNP в межах екзонів, зареєстрованих у базі Ensembl Variation [44]. Хоча частина з них є мовчазними мутаціями, що не змінюють амінокислотну послідовність [70, 24], результати досліджень вказують на значну асоціацію між генотипами PRL і показниками молочної продуктивності. Це може бути пов'язано із зв'язком SNP із функціонально важливими поліморфізмами [3,87].

У четвертому екзоні гена *PRL* великої рогатої худоби знайдено несинонімічну точкову мутацію типу C→T, яка аналізується за допомогою

рестриктазного ферменту RsaI. [16]. RsaI–поліморфізм виявляє істотний вплив на показники молочної продуктивності та вміст жиру в молоці у корів. З огляду на кількість проведених досліджень, цей поліморфізм можна вважати одним із найкраще вивчених у локусі гена *PRL* великої рогатої худоби. [18,4].

Тварини з генотипом СС зазвичай мають вищу молочну продуктивність, тоді як особини з генотипом ТТ характеризуються підвищеним вмістом жиру в молоці. Алель С та генотип СС у цьому локусі були найчастішими у різних порід великої рогатої худоби, тоді як генотип ТТ був зареєстрований з найменшою частотою у досліджуваних популяціях [18].

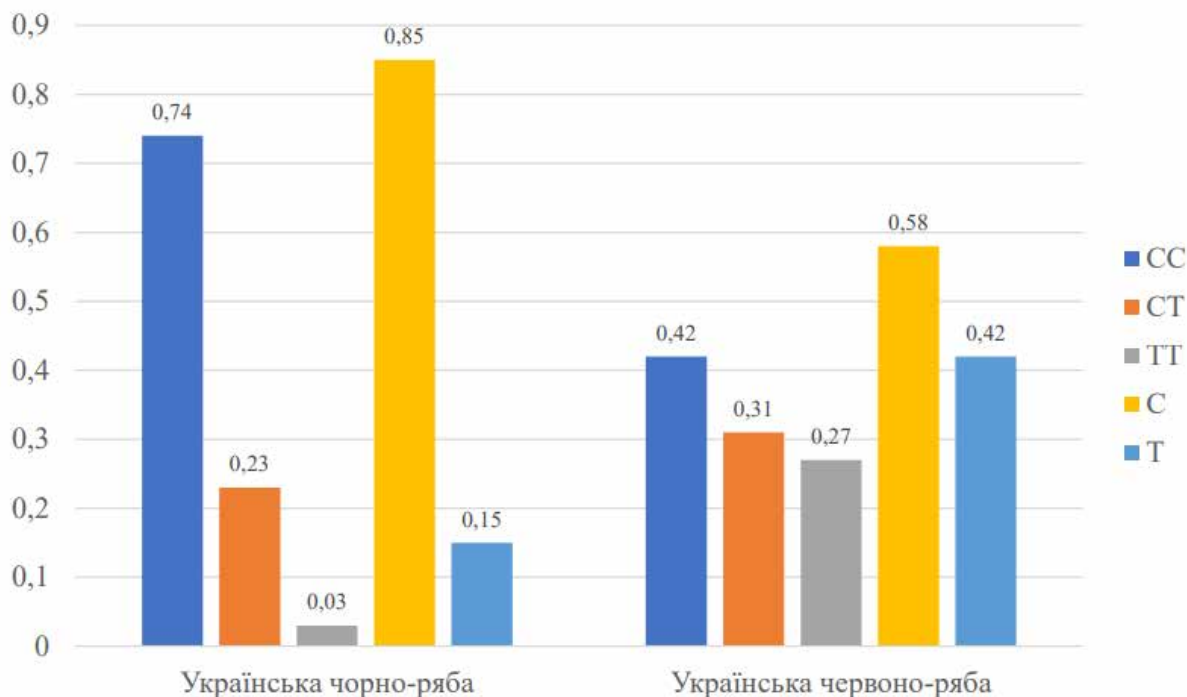
Генетичну структуру цього поліморфізму та його асоціацію з показниками молочної продуктивності вивчено у швицької, фризської порід, буйволів, пакистанських локальних популяцій, а також тварин індійського та турецького походження. Цей варіант став поширеним генетичним маркером, що асоціюється з низкою продуктивних і репродуктивних ознак [70].

Проводяться дослідження, спрямовані на вивчення комбінованих генотипів гена пролактину з іншими генами, такими як гіпофізарний транскрипційний фактор 1 (PIT) і каппа–казеїн (CSN3). Крім аналізу самого поліморфізму, отримано обнадійливі результати щодо наявності дисбалансу зчеплення між цією мутацією та іншими варіабельними ділянками геному [64, 69].

У ході дослідження RsaI–поліморфізму четвертого екзону гена *PRL*, зумовленого транзицією С/Т у положенні 35106206 хромосоми, було використано специфічно підібрані праймери, створені на основі нуклеотидних послідовностей із баз даних GenBank (NCBI, Ensembl).

Частотний розподіл алелів у популяціях українських чорно–рябої та червоно–рябої молочних порід виявив суттєві відмінності. Зокрема, в чорно–рябої породи частота алеля С становила 0,85, тоді як Т – 0,15. У червоно–рябої популяції відповідні значення дорівнювали 0,58 та 0,42 (рис. 3.1). Для червоно–

рябої породи зафіксовано відхилення від рівноважного стану за законом Харді–Вайнберга [82].



**Рис. 3.1. Частоти генотипів та алелів за локусом *PRL* у дослідних популяціях корів [82]**

Нуклеотидні послідовності праймерів, що використовувались для ампліфікації специфічного фрагмента гена *PRL*, становили:

- GTTCTTGCTTTATGTAACACCG (прямий праймер);
- TAGGTCAATCACTCTGAGCA (зворотний праймер) [28].

Встановлено, що в межах чорно–рябої породи домінують "бажані" алелі (переважання алеля C), однак між популяціями існують значні розбіжності в розподілі генотипів та рівні генетичної варіабельності.

Аналіз фенотипових показників молочної продуктивності продемонстрував найбільші відмінності між тваринами з гомозиготними, але протилежними генотипами. У більшості випадків гетерозиготи демонстрували

проміжні значення, що свідчить про неповне домінування та можливу одночасну експресію обох алельних варіантів гена.

У межах дослідження було використано як метод PCR–RFLP, так і SSCP–аналіз. Об'єктами стали як добре вивчені гени–кандидати (зокрема *PRL*), так і менш досліджені мутації в локусах великої рогатої худоби вітчизняного походження. Комплексний підхід включав також аналіз генного поліморфізму у породах української селекції з метою виявлення асоціацій з ознаками молочної продуктивності [82].

Зокрема, для української червоно–рябої молочної породи бажаним генотипом за локусом пролактину виявився TT, що асоціюється з вищими надоями на першу лактацію, на відміну від чорно–рябої породи, де перевагу демонстрували тварини з генотипом CC. Це свідчить про породоспецифічний характер дії алелів та залежність ефекту генотипу від генного оточення, що формує індивідуальну експресію ознак у межах кожної популяції [5].

Переважаання алеля C (*RsaI*–) в більшості досліджених порід, зокрема голштинів, монбельярдів, голштино–фризів та ін., ймовірно, є наслідком цілеспрямованої селекції на підвищення молочної продуктивності. Водночас інтенсивність домінування алеля C над T у червоно–рябої породи була менш вираженою, ніж у чорно–рябої (0,58 проти 0,42 vs. 0,85 проти 0,15) [82].

Таким чином, ефекти поліморфізму гена пролактину мають породоспецифічний характер і мають враховуватися при формуванні селекційних програм. Установлення асоціацій генотипів із продуктивністю є ключовим для впровадження маркерно–асоційованої селекції, адаптованої до особливостей конкретних генеалогічних ліній [81].

Поліморфізм гена *PRL* у м'ясних порід великої рогатої худоби є предметом численних досліджень, які виявили значну варіативність алельних та генотипових частот серед різних порід. Ці варіації можуть мати потенційний вплив на продуктивні характеристики, зокрема на ріст і розвиток тварин [13].

У дослідженні, проведеному на китайських породах великої рогатої худоби, було виявлено поліморфізм гена *PRLR*, який асоціюється з показниками росту. Зокрема, у породи Наньянг особини з генотипом ВВ мали вищу масу тіла та середньодобовий приріст порівняно з особинами з генотипом АА у віці шести місяців [61, 62].

Інше дослідження, проведене на породах Gir та Kankrej в Індії, виявило, що генотипи *PRL* мають статистично значущий вплив на молочну продуктивність. Зокрема, у породи Gir особини з генотипом АА мали вищу середню молочну продуктивність порівняно з іншими генотипами .

У пакистанських породах великої рогатої худоби було ідентифіковано кілька мутацій у екзонних та інтронних регіонах гена *PRL*. Однак, хоча ці SNP можуть бути ефективними ДНК-маркерами для деяких порід, їх асоціація з молочними характеристиками не була однозначно підтверджена.

Ці результати підкреслюють важливість подальших досліджень поліморфізму гена *PRL* у м'ясних породах великої рогатої худоби для кращого розуміння його впливу на продуктивні характеристики та потенційного використання в селекційних програмах [5].

### **3.3. Біоінформаційний аналіз варіативності гену пролактину (*PRL*) в популяціях великої рогатої худоби**

Ген *PRL* розташований на хромосомі ВТА23, що містить п'ять екзонів та чотири інтрони і охоплює приблизно 8.62 тис. пар основ. Найбільша частина кодувальної інформації міститься в екзонах 3, 4 і 5, де зазвичай трапляються поліморфізми [20].

Біоінформаційний аналіз виявив, що найбільше скупчення генетичних варіацій, зокрема SNP та невеликих інсерцій/делецій (Indel), спостерігається в екзонах 4 і 5, а також у суміжних інтронних ділянках гена *PRL*. Одним із найбільш досліджуваних варіантів є поліморфізм rs211032652 (C>T), розташований у четвертому екзоні, який має значення для молочної проду-

ктивності. Ця мутація змінює сайт розпізнавання для рестриктази RsaI, що дає можливість типування алелів за допомогою методу PCR–RFLP. [27].



Рис 3.2. Структура гену пролактину ВРХ

Версія ENSBTAG00000015274.6

([https://www.ensembl.org/Bos\\_taurus/Gene/Summary?db=core;g=ENSBTAG0000015274;r=23:35332693–35341317](https://www.ensembl.org/Bos_taurus/Gene/Summary?db=core;g=ENSBTAG0000015274;r=23:35332693–35341317))

Цей ген має два варіанти сплайсингу *PRL*–201 та *PRL*–202 (див. рис.3.3, 3.4)

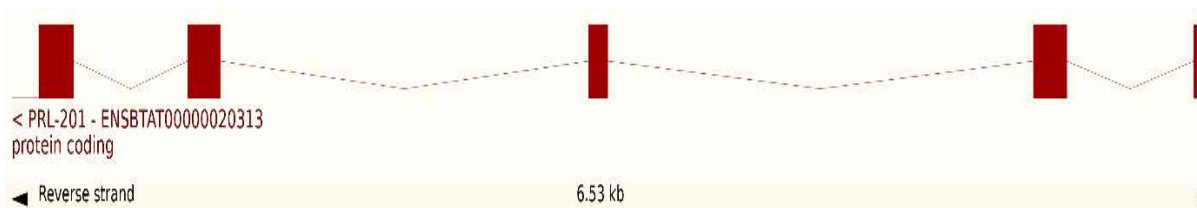
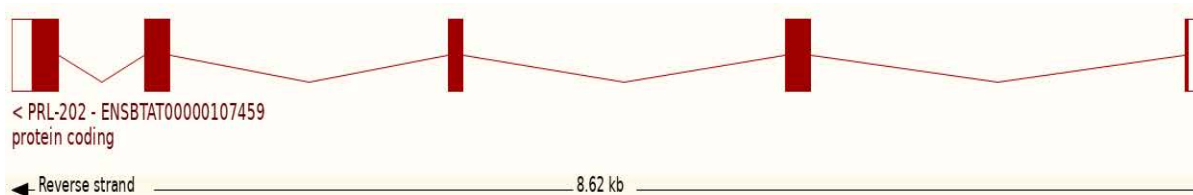


Рис 3.3. Транскрипт *PRL*–201 ВРХ

Версія ENSBTAT00000020313.6

([https://www.ensembl.org/Bos\\_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000020313](https://www.ensembl.org/Bos_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000020313))

Згідно з даним ENSEMBL цей траскрипт охоплює приблизно 6.53 тис. пар основ, кодує білок, що складається з 229 амінокислот і визначається за допомогою 10 олігонуклеотидних зондів. Також виявлено 673 варіантних алелей, анотований 18 доменами та ознаками [72].



**Рис 3.4. Транскрипт *PRL-202* ВРХ**

Версія ENSBTAT00000107459.1

([https://www.ensembl.org/Bos\\_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000107459](https://www.ensembl.org/Bos_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000107459))

Згідно з даним ENSEMBL цей траскрипт охоплює приблизно 8.62 тис. пар основ, анотований 23 доменами та ознаками і кодує білок, що складається з 229 амінокислот. Також виявлено 731 варіантних алелей та визначається за допомогою 9 олігонуклеотидних зондів [73].

*PRL-201* виступає в ролі основної функціональної ізоформи пролактину, яка бере участь у фізіологічних процесах: лактації, імунній регуляції, розмноженні тощо.

*PRL-202* це альтернативна форма, що може бути експресована в окремих тканинах або на певних стадіях розвитку. Її функція може бути модифікована або навіть регуляторною [71].

### 3.4. Перспективні маркерні системи в локусі пролактину (*PRL*)

Для досягнення найвищої ефективності в селекційній роботі необхідно застосовувати інтегрований підхід, який охоплює як генетичні чинники, так і вплив паратипових умов. Найкращі результати досягаються завдяки збалансованій взаємодії спадковості та середовища, тоді як порушення одного з елементів може негативно вплинути на загальний результат [83].

Однією з найскладніших задач у процесі тваринницької селекції залишається визначення племінної цінності особин. Завдяки розвитку ДНК-технологій істотно зросла кількість доступних молекулярних маркерів, що відкриває нові можливості для деталізації хромосомної карти та точнішої ідентифікації генів і нуклеотидних послідовностей із важливими селекційними ознаками. Аналіз генетичної структури поголів'я корів різних порід відіграє ключову роль у забезпеченні стабільності популяцій і збереженні їх господарсько цінних властивостей [29].

Одним із найвідоміших і найбільш вивчених варіантів є одонуклеотидний поліморфізм rs211032652 (C>T), локалізований у четвертому екзоні гена *PRL*, який асоціюється з показниками молочної продуктивності. Заміна нуклеотиду змінює сайт рестрикції для ферменту *RsaI*, що дозволяє ефективно ідентифікувати алельні варіанти із застосуванням PCR-RFLP-аналізу [27].

Результати проведених досліджень засвідчили, що корови, породи чорно-ряба, з генотипом *CC* демонструють вищі показники надою за 305 днів лактації порівняно з особинами, гомозиготними за алелем *T*. Статистично значущі відмінності у величині надоїв спостерігалися протягом перших двох лактацій. При цьому гетерозиготні тварини (*CT*) мали рівні надоїв, подібні до тварин із генотипом *CC*, що дозволяє встановити достовірну різницю між *CT*-особинами та носіями генотипу *TT*. Хоча у третю лактацію достовірних відмінностей не виявлено, загальна тенденція до переважання надою у тварин з генотипами *CC* і *CT* зберігається.

З метою оцінки ступеня впливу генотипу на показники молочної продуктивності було проведено однофакторний дисперсійний аналіз, зосереджений на ознаках, для яких раніше виявлено статистично значущі відмінності між тваринами з різними генотипами. У дослідному локусі частка варіації, зумовлена впливом генотипу, становила 26% для першої лактації та 18% – для другої, що свідчить про помітний зв'язок між генетичним фактором і варіацією досліджуваної ознаки [82].

Результати дослідження також засвідчили вплив алельних варіантів гена пролактину на надої, однак, на відміну від української чорно–рябої породи, у тварин української червоно–рябої породи підвищену молочну продуктивність було зафіксовано саме у тварин з альтернативним генотипом.

Зокрема, за 305 днів першої лактації кращі показники надою мали корови з генотипом ТТ, у той час як найнижчі значення спостерігались у гетерозиготних особин. У другій та третій лактаціях статистично достовірних відмінностей не виявлено, проте тенденція до вищих надоїв у тварин з генотипом ТТ зберігається. Зокрема, різниця в надоях на користь тварин з генотипом ТТ становила близько 500 кг у другій лактації та 330 кг — у третій. У третій лактації продуктивність гетерозиготних тварин навіть перевищила показник надою у гомозигот за алелем С [82].

Частка варіації ознаки, зумовлена генотипом, досягала 18,9% у першій лактації, що свідчить про вагомий вплив цього поліморфізму та підкреслює доцільність його використання в програмах маркер–асоційованої селекції для вітчизняних порід [84].

За результатами аналізу RsaI–поліморфізму четвертого екзону гена пролактину в усіх дослідних популяціях великої рогатої худоби було ідентифіковано два алельні варіанти — С та Т. У всіх популяціях спостерігалось домінування алеля С, причому найвища його частота зафіксована серед корів української чорно–рябої молочної породи. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими для інших популяцій великої

рогатої худоби, насамперед представників комерційних молочних порід. Зокрема, високу частоту алеля С (RsaI<sup>-</sup>) зафіксовано у голштинської породи, турецьких місцевих породах ВРХ, а також у російських чорно-рябих і червоно-рябих породах та ряді інших. Це свідчить про широке поширення цього алеля в молочному скотарстві, що, ймовірно, пов'язано з його потенційною асоціацією з господарсько-корисними ознаками [2, 63, 82, 83].

Водночас менш виражені відмінності у частотах алелів гена пролактину, подібні до тих, що спостерігаються у червонорябої породи, а також домінування алеля Т (RsaI<sup>+</sup>), є характерними для більшості локальних порід великої рогатої худоби різних країн. Зокрема, така алельна структура виявлена у польської чорно-рябої породи, литовських автохтонних породах, чеських комбінованих породах, пакистанських породах тощо. Подібна ситуація також спостерігається у деяких комерційних породах, що може свідчити про відмінності в напрямках селекції, адаптаційні механізми або особливості походження популяцій [83,86].

Перспективним підходом є не лише ідентифікація поліморфних сайтів у межах *PRL*, але й комбінування даних *PRL* з іншими QTL або кандидатними генами для створення полігенних профілів або геномних індексів. Подальше застосування біоінформаційного моделювання та машинного навчання в аналізі взаємозв'язків між маркерами та продуктивністю відкриває шлях до глибшого розуміння складних генетичних архітектур господарсько корисних ознак [85].

## ВИСНОВКИ

1. Маркер–асоційована селекція (MAS) є одним із найперспективніших методів сучасної селекції у тваринництві. Вона дозволяє здійснювати добір тварин за бажаними генотипами ще до прояву ознак, забезпечуючи точнішу та швидшу генетичну прогресію. Основними перевагами MAS є зниження затрат часу, можливість добору в ранньому віці, а також підвищення точності прогнозів. Водночас широке впровадження MAS стикається з труднощами, пов'язаними з вартістю генотипування, недостатнім рівнем знань про генетичні маркери у місцевих породах та потребою в інтеграції нових методів у традиційні схеми селекції.
2. Гормон пролактин (PRL) відіграє важливу роль у фізіології великої рогатої худоби, зокрема в регуляції лактації, репродуктивних процесів та імунної відповіді. Він чинить біологічну дію через зв'язування зі специфічними рецепторами на клітинах–мішенях.
3. Ген пролактину (*PRL*), розташований на хромосомі ВТА23, є одним із найбільш перспективних кандидатів для використання у маркерній селекції. RsaI–поліморфізм у четвертому екзоні, мають доведену асоціацію з показниками молочної продуктивності.
4. Встановлено, що частоти алелів та асоціація генотипів із молочною продуктивністю відрізняються залежно від породи. У корів української чорно–рябої породи перевага за продуктивністю фіксується для гомозигот CC, тоді як у червоно–рябої – для TT.
5. Біоінформаційний аналіз послідовності гена *PRL* за даними бази ENSEMBL підтверджує наявність високої щільності поліморфізмів у функціонально важливих ділянках, що вказує на доцільність подальших досліджень цього гена як мішені для MAS.
6. Популяційний аналіз частот алелів C та T у різних породах показує превалювання алеля C у комерційних породах (голштинська, українська чорно–

ряба тощо) та дещо збалансований розподіл у локальних породах різних країн. Це свідчить про адаптивне та селекційне значення вивченого поліморфізму.

7. З огляду на варіабельність гена *PRL* та асоціацію його алельних варіантів із продуктивністю, використання поліморфізмів у локусі пролактину може стати перспективним напрямом у селекційних програмах для оптимізації молочної продуктивності.

8. Проведений аналіз підтверджує, що поєднання генетичних даних з оцінкою фенотипових ознак дозволяє більш точно прогнозувати племінну цінність тварин, що є важливою умовою для підвищення ефективності селекційної роботи у молочному скотарстві.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alfonso, E.; Rojas, R.; Herrera, J.G.; Ortega, M.E.; Lemus, C.; Cortez, C.; Ruiz, J.; Pinto, R.; Gómez, H. Polymorphism of the prolactin gene (PRL) and its relationship with milk production in American Swiss cattle. *Afr. J. Biotechnol.* 2012, 11, 7338–7343
2. Alipanah M., Alexandrovna Kalashnikova L., Veladimirovich Rodionov G. 2008. Kappa-casein and PRL-RsaI genotypic frequencies in two Russian cattle breeds. *Archivos de Zootecnia*. Vol. 57 (218). P. 131–138.
3. Boleckova, J.; Matejickova, J.; Stipkova, M.; Kyselova, J.; Barton, L. The association of five polymorphisms with milk production traits in Czech Fleckvieh cattle. *Czech Journal of Animal Science*. 2012. Vol. 57, No. 2. P. 45–53. URL: <https://doi.org/10.17221/5131-cjas>
4. Chamberlain, A.J.; Hayes, B.J.; Savin, K.; Bolormaa, S.; McPartlan, H.C.; Bowman, P.J.; Van Der Jagt, C.; MacEachern, S.; Goddard, M.E. Validation of single nucleotide polymorphisms associated with milk production traits in dairy cattle / A. J. Chamberlain et al. *Journal of Dairy Science*. 2012. Vol. 95, no. 2. P. 864–875. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3786>
5. Chauhan J., Patel J. Polymorphism of the prolactin gene and its relationship with milk production in gir and kankrej cattle. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2017. Vol. 8, no. 2. P. 167. URL: [https://doi.org/10.4103/jnsbm.jnsbm\\_303\\_16](https://doi.org/10.4103/jnsbm.jnsbm_303_16)
6. Circadian and ultradian rhythms of peripheral prolactin concentrations in lactating dairy cows / A. M. Lefcourt et al. *American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1994. Vol. 267, no. 6. P. R1461–R1466. URL: <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.1994.267.6.r1461>
7. Cohen L. E., Wondisford F. E., Radovick S. ROLE OF PIT-1 IN THE GENE EXPRESSION OF GROWTH HORMONE, PROLACTIN, AND THYROTROPIN. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.

1996. Vol. 25, no. 3. P. 523–540. URL: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70339-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70339-x)
8. Cunningham, F.; Achuthan, P.; Akanni, W.; Allen, J.; Amode, M.R.; Armean, I.M.; Bennett, R.; Bhai, J.; Billis, K.; Boddu, S.; et al. Ensembl 2019. *Nucleic Acids Research*. 2018. Vol. 47, no. D1. P. D745–D751. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1113>
  9. Soller M (1992) Selective genotyping for determination of linkage between a marker locus and a quantitative
  10. Dekkers JCM (2004) Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock- Strategies and lessons. *J Anim. Sci* 82: 313–328.
  11. Dong, C.H.; Song, X.M.; Zhang, L.; Jiang, J.F.; Zhou, J.P.; Jiang, Y.Q. New insights into the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Chinese Holstein cows and its effect on milk performance traits. *Genetics and Molecular Research*. 2013. Vol. 12, no. 4. P. 5766–5773. <https://doi.org/10.4238/2013.november.22.3>
  12. Du, L., Duan, X., An, B., Chang, T., Liang, M., Xu, L., Zhang, L., Li, J., Guangxin, E. and Gao, H., 2021. Genome-wide association study based on random regression model reveals candidate genes associated with longitudinal data in Chinese Simmental Beef Cattle. *Animals*. 11(9): 2524. <https://doi.org/10.3390/ani11092524>
  13. Dybus A. Associations between *Leu/Val* polymorphism of growth hormone gene and milk production traits in Black-and-White cattle. *Archives Animal Breeding*. 2002. Vol. 45, no. 5. P. 421–428. URL: <https://doi.org/10.5194/aab-45-421-2002>
  14. Ferrell CL, Jenkins TG (1984). Energy utilisation by mature, non-pregnant, non-lactating cows of different types. *J. Anim. Sci* 58: 234–243.
  15. Georges M (1998) Perspectives for marker assisted selection in dairy cattle breeding. *Proceedings of the European AI Vets 10" meeting, Belgium*: 25–29.

16. Ghasemi N., Zadehrahmani M., Rahimi G., Hafezian S.H. 2009. Associations between prolactin gene polymorphism and milk production in Montebeliard cows. *International Journal of Genetics and Molecular Biology*. Vol. 1 (3), P. 048–051.
17. Ghasemi, N.; Zadehrahmani, M.; Rahimi, G.; Hafezian, S.H. Associations between prolactin gene polymorphism and milk production in Montbeliard cows. *Int. J. Genet. Mol. Biol.* 2009, 1, 48–51.
18. Grădinaru, A.C.; Ilie, D.E. Molecular insights into PRL and PRLR genes' influence on milk obtaining—A review. *Anim. Biol. Anim. Husb.* 2022, 14, 12–17.
19. Grădinaru, A.C.; Mizeranschi, A.E.; Mihali, C.V.; Neamț, R.I.; Găină, V.; Carabaș, M.; Ilie, D.E. Leptin gene polymorphism in Romanian cattle breeds and associations with milk production traits. *Anim. Biol. Anim. Husb.* 2020, 12, 76–85
20. Grădinaru, A.C.; Petrescu–Mag, I.V.; Oroian, F.C.; Balint, C.; Oltean, I. Milk Protein Polymorphism Characterization: a Modern Tool for Sustainable Conservation of Endangered Romanian Cattle Breeds in the Context of Traditional Breeding. *Sustainability*. 2018. Vol. 10, no. 2. P. 534. URL: <https://doi.org/10.3390/su10020534>
21. He, F.; Sun, D.; Yu, Y.; Wang, Y.; Zhang, Y. Association between SNPs within Prolactin Gene and Milk Performance Traits in Holstein Dairy Cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2006. Vol. 19, no. 10. P. 1384–1389. URL: <https://doi.org/10.5713/ajas.2006.1384>
22. Hiendleder S, Bauersachs S, Boulesteix A, Blum H, Arnold GJ, et al. (2005) Functional genomics: tools for improving farm animal health and welfare. *Rev Sci Tech* 24: 355–377.
23. Hillel J, Schaap T, Haberfeld A, Jeffreys J, Plotsky Y, et al. 1990. DNA fingerprints applied to gene introgression in breeding programs. *Genetics*. 1990. Vol. 124, no. 3. P. 783–789. <https://doi.org/10.1093/genetics/124.3.783>

24. Horseman N. D. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *The EMBO Journal*. 1997. Vol. 16, no. 23. P. 6926–6935. URL: <https://doi.org/10.1093/emboj/16.23.6926>
25. Ilie, D.E.; Mizeranschi, A.E.; Mihali, C.V.; Neamț, R.I.; Carabaș, M.; Grădinaru, A.C. The effect of genetic variations of pituitary transcription factor 1 (PIT1) on milk performance traits in Romanian cattle. *Rev. Rom. Med. Vet.* 2021, 31, 87–92
26. Keightley P. D., Hill W. G. Quantitative genetic variation in body size of mice from new mutations. *Genetics*. 1992. Vol. 131, no. 3. P. 693–700. URL: <https://doi.org/10.1093/genetics/131.3.693>
27. Kulibaba R. O., Lyashenko Y. V., Sakhatskyi M. I. PROSPECTS OF USING COMPLEX GENOTYPES FOR BETA–CASEIN, PROLACTIN AND LEPTIN GENES IN MARKER–ASSISTED BREEDING IN DAIRY CATTLE. *The Scientific and Technical Bulletin of the Institute of Animal Science NAAS of Ukraine*. 2023. No. 130. P. 102–111. URL: <https://doi.org/10.32900/2312–8402–2023–130–102–111>
28. Kulibaba R., Liashenko Y., Yurko P. 2019. Genetic structure features of cattle populations of Ukrainian selection by polymorphism of loci, associated with milk productivity traits. *Agricultural Science and Practice*. Vol. 6(3). P. 37–44. doi:10.15407/agrisp6.03.037
29. Kulibaba R., Liashenko Y., Ivashchenko O. Polymorphism of TLR1, TLR4, and SLC11A1 genes in populations of different cattle breeds of Ukrainian selection. *Agricultural Science and Practice*. 2021. Vol. 8, no. 3. P. 25–34. URL: <https://doi.org/10.15407/agrisp8.03.025>
30. Lacasse, P.; Ollier, S.; Lollivier, V.; Boutinaud, M. New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *Journal of Dairy Science*. 2016. Vol. 99, no. 1. P. 864–874. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10035>
31. Li J., Lin X.F. Analyzing the impact of marker–assisted selection on livestock productivity and genetic diversity. *Animal Molecular Breeding*, №14, 119–129. doi:10.5376/amb.2024.14.0014.

32. Liu ZJ, Cordes JF (2004) DNA marker technologies and their applications in aquaculture genetics. *Aquaculture* 238: 1–37 URL: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2004.05.027>
33. Lü, A.; Hu, X.; Chen, H.; Jiang, J.; Zhang, C.; Xu, H.; Gao, X. Single nucleotide polymorphisms in bovine PRL gene and their associations with milk production traits in Chinese Holsteins. *Mol. Biol. Rep.* 2010, 37, 547–551. DOI: 10.1007/s11033-009-9762-5
34. Luteolysis, Growth Hormone, Glucocorticoids, Prolactin and Milk Production in Lactating Dairy Cows Given Prostaglandin F<sub>2α</sub> / R. H. Renegar та ін. *Journal of Animal Science.* 1978. T. 47, № 2. С. 532–537. URL: <https://doi.org/10.2527/jas1978.472532x>
35. Macrossan PE, Kinghom BP (2003) Cyclic genotyping strategies. I. A comparison of ranking criteria. *J. Anim. Breed. Genet* 120: 303–311.
36. Mahyari SA, Berg P (2008) Combined use of phenotypic and genotypic information in sampling animals for genotyping in detection of quantitative trait loci. *J. Anim. Breed. Genet* 125: 100–109  
URL: <https://doi.org/10.1046/j.1439-0388.2003.00401.x>
37. Mayo O, Franklin IR (1998) The place of QTL in the basis of quantitative genetics. I. General considerations. In: *Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Armidale, NSW* 26: 7780
38. Mehmannaavaz, Y.; Amirinia, C.; Bonyadi, M.; Torshizi, R.V. Effects of bovine prolactin gene polymorphism within exon 4 on milk related traits and genetic trends in Iranian Holstein bulls. *Afr. J. Biotechnol.* 2009, 8, 4797–4801.
39. Meuwissen THE, Goddard ME (1996) The use of marker haplotype in animal breeding schemes. *Genetic selection Evolution* 21: 467–477. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-28-2-161>
40. Nagy G. M., DeMaria J. E., Freeman M. E. Changes in the local metabolism of dopamine in the anterior and neural lobes but not in the intermediate lobe of the

- pituitary gland during nursing. *Brain Research*. 1998. Vol. 790, no. 1–2. P. 315–317. URL: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01559-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01559-x)
41. Nagy E., Berczi I. IMMUNODEFICIENCY IN HYPOPHYSECTOMIZED RATS. *European Journal of Endocrinology*. 1978. Vol. 89, no.3. P. 530–537. URL: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0890530>
42. Neeteson AM, Bagnato A, Merks J, Finocchiaro R, Knol E, et al. (1999) The Reproduction and Selection of Farm Animals. EC – ELSA project report. Farm animal breeding and society: 1–21.
43. Neuner S, Emmerling R, Thaller G, Götz KU (2008) Strategies for estimating 1 genetic parameters in marker-assisted best linear unbiased predictor models in dairy cattle. *J Dairy Sci* 91: 4344–4354. DOI: 10.3168/jds.2008-1058
44. Oğuzkan, S.B.; Bozkurt, A.S. A study on the effect of Prolactin gene variants on milk production traits of Holstein cattle. *Russ. J. Genet.* 2019, 55, 480–486. DOI:10.1134/S1022795419040082
45. Ontogeny of Pituitary Transcription Factor-1 (Pit-1), Growth Hormone (GH) and Prolactin (PRL) mRNA Levels in Male and Female Rats and the Differential Expression of Pit-1 in Lactotrophs and Somatotrophs / S. González-Parra et al. *Journal of Neuroendocrinology*. 1996. Vol. 8, no. 3. P. 211–225. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1996.04526.x>
46. Park, Y.W. and Haenlein, G.F.W., 2021. A2 bovine milk and caprine milk as a means of remedy for milk protein allergy. *Dairy*. 2(2): 191–201. <https://doi.org/10.3390/dairy2020017>
47. Parks J., Adess M., Brown M. Genes regulating hypothalamic and pituitary development. *Acta Paediatrica*. 1997. Vol. 86, S423. P. 28–32. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18365.x>
48. Pillay, J.; Davis, T.J. *Physiology, Lactation*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2019.
49. Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice / C. Bole-Feysot et al.

- Endocrine Reviews. 1998. Vol. 19, no. 3. P. 225–268. URL: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>
50. Prolactin Controls Mammary Gland Development via Direct and Indirect Mechanisms / C. Briskin et al. *Developmental Biology*. 1999. Vol. 210, no. 1. P. 96–106. URL: <https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9271>
51. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M. E. Freeman et al. *Physiological Reviews*. 2000. Vol. 80, no. 4. P. 1523–1631. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>
52. Raina, V.S., Kour, A., Chakravarty, A.K. and Vohra, V., 2020. Marker-assisted selection visàvis bull fertility: coming full circle—a review. *Mol. Biol. Rep.* 47(11): 9123–9133. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05919-0>
53. Rillema J. A., Golden K., Jenkins M. A. Effect of prolactin on alpha-aminoisobutyric acid uptake in mouse mammary gland explants. *American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism*. 1992. Vol. 262, no. 4. P. E402–E405. URL: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.e402>
54. Ron M, Weller JI (2007) From QTL to QTN identification in livestock – winning by points rather than knock out: a review. *Animal Genetics*. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2007.01640.x
55. Rothschild MF, Ruvinsky A (2007) Marker-Assisted Selection for Aquaculture Species, in *Aquaculture Genome Technologies* (ed Z. Liu), Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK, ch., 12: 201–216. URL: <https://doi.org/10.1002/9780470277560.CH12>
56. Ruane J, Colleau JJ (1996) Marker assisted selection for a sex-limited character in a nucleus breeding population. *Journal of Dairy Science* 79: 1666–1678
57. Schwerin M, Brockmann G, Vanselow J, Seyfert HM (1995) Perspectives of molecular genome analysis in livestock improvement. *Arch. Tierz. Dummerstorf* 38: 2131.

58. Sharma P., Doultani S., Hadiya K.K., George L.B. (2024). Overview of Marker-assisted Selection in Animal Breeding. *Journal of Advances in Biology/Biotechnology*, №27, 303–318. doi:10.9734/jabb/2024/v27i5790.
59. Sharp Z. D. Rat Pit-1 Stimulates Transcription in Vitro by Influencing Preinitiation Complex Assembly. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995. Vol. 206, no. 1. P. 40–45. URL: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1006>
60. Shennan D. B. Regulation of water and solute transport across mammalian plasma cell membranes by prolactin. *Journal of Dairy Research*. 1994. Vol. 61, no. 1. P. 155–166. URL: <https://doi.org/10.1017/s0022029900028156>
61. Significance of Milk Protein Genes Polymorphism for Bulgarian Rhodopean Cattle: Comparative Studies / P. I. Hristov et al. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013. Vol. 27, no. 2. P. 3659–3664. URL: <https://doi.org/10.5504/bbeq.2012.0132>
62. Single nucleotide polymorphisms of the prolactin receptor (PRLR) gene and its association with growth traits in chinese cattle / A. Lü et al. *Molecular Biology Reports*. 2010. Vol. 38, no. 1. P. 261–266. URL: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0103-5>
63. Sodhi M., Mukesh M., Mishra B.P., Parvesh K., Joshi B.K. 2010. Analysis of Genetic Variation at the Prolactin-RsaI (PRL-RsaI) Locus in Indian Native Cattle Breeds (*Bos indicus*). *Biochemical Genetics*. 49 (1–2) P. 39–45. doi:10.1007/s10528-010-9383-7
64. Sonmez Z., Ozdemir M. Prolactin-RsaI gene polymorphism in East Anatolian Red cattle in Turkey. *South African Journal of Animal Science*. 2017. Vol. 47, no. 2. P. 124. <https://doi.org/10.4314/sajas.v47i2.3>
65. Sonmez, Z.; Ozdemir, M. Prolactin-RsaI gene polymorphism in East Anatolian Red cattle in Turkey. *S. Afr. J. Anim. Sci.* 2017, 47, 124–129. DOI:10.4314/sajas.v47i2.3

66. Spelman RJ, Garrick DJ. 1997 Utilization of marker assisted selection in a commercial dairy cow population. *Livest. Prod. Sci* 47: 139–147. URL: [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(99\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(99)00003-2)
67. Spelman RJ, Garrick DJ. 1998. Genetic and economic responses for within–family marker–assisted selection in dairy cattle breeding schemes. *J Dairy Sci* 81: 2942–2950. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(98)75856-4
68. Sriraman, N.K. The Nuts and Bolts of Breastfeeding: Anatomy and Physiology of Lactation. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2017, 47, 305–310. DOI: 10.1016/j.cppeds.2017.10.001
69. The association of five polymorphisms with milk production traits in Czech Fleckvieh cattle / J. Boleckova et al. *Czech Journal of Animal Science*. 2012. Vol. 57, No. 2. P. 45–53. URL: <https://doi.org/10.17221/5131-cjas>
70. Thuy, N.T.D.; Thu, N.T.; Cuong, N.H.; Ty, L.V.; Nguyen, T.T.B.; Khoa, D.V.A. Polymorphism of PIT–1 and Prolactin genes and their effects on milk yield in Holstein Frisian dairy cows bred in Vietnam. *Russ. J. Genet*. 2018, 54, 346–352
71. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Frontiers in Endocrinology*. 2016. Vol.7. doi.org:10.3389/fendo.2016.00025
72. Transcript: ENSBTAT00000020313.6 (PRL–201) – Summary – Bos\_taurus – Ensembl genome browser 114. Ensembl genome browser 114. URL: [https://www.ensembl.org/Bos\\_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35339225;t=ENSBTAT00000020313](https://www.ensembl.org/Bos_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35339225;t=ENSBTAT00000020313)
73. Transcript: ENSBTAT00000107459.1 (PRL–202) – Summary – Bos\_taurus – Ensembl genome browser 114. Ensembl genome browser 114. URL: [https://www.ensembl.org/Bos\\_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000107459](https://www.ensembl.org/Bos_taurus/Transcript/Summary?db=core;g=ENSBTAG00000015274;r=23:35332693–35341317;t=ENSBTAT00000107459)
74. Troskie, R., Bashir, S., van Marle–Köster, E., & Maiwashe, A. (2021). Molecular characterization and polymorphism of the prolactin receptor gene in South African

- cattle breeds. *Livestock Science*, 249, 104515.  
<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104515>
75. Uleberg E, Meuwissen THE (2007) Fine mapping of multiple QTL using combined linkage and linkage disequilibrium mapping – A comparison of single QTL and multi QTL methods. *Genet Sel Evol* 39: 285–299. DOI: 10.1186/1297-9686-39-3-285
76. Van der Werf JHJ (2007) Marker Assisted Selection in Sheep and Goats. In: "Marker Assisted Selection (MAS) in Crops, Livestock, Forestry and Fish: Current Status and the Way Forward", FAO Invited Book Chapter 13.
77. Van Tassell CP, Ashwell MS, Sonstegard TS (2000) Detection of putative loci affecting milk, health and conformation traits in a US Holstein population using 105 microsatellite markers. *J. Dairy Sci* 83: 1865–1872. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75058-2
78. Wakchaure R., Ganguly S. Marker Assisted Selection (MAS) in Animal Breeding: A Review. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 2015. Vol. 06, no. 05. URL: <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000e127> (date of access: 10.04.2025).
79. Wakchaure R., Ganguly S., Praveen P.K., Kumar A., Sharma S., Mahajan T. Marker Assisted Selection (MAS) in Animal Breeding: A Review. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*. 2015. doi:10.4172/2157-7609.1000e127.
80. Walker S. E., Allen S. H., McMurray R. W. Prolactin and autoimmune disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1993. Vol. 4, no. 5. P. 147–151. URL: [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(93\)90103-1](https://doi.org/10.1016/1043-2760(93)90103-1)
81. Wojdak–Maksymiec, K.; Kmic, M.; Strzalaka, J. Prolactin gene polymorphism and somatic cell count in dairy cattle. *J. Anim. Vet. Adv.* 2008, 7, 35–40.
82. АЛЬШАМАЙЛЕХ Х. С. ОБґРУНТУВАННЯ КРИТЕРІЇВ ВІДБОРУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МАРКЕР–АСОЦІЙОВАНОЇ СЕЛЕКЦІЇ У МОЛОЧНОМУ СКОТАРСТВІ. 2023. 172 с. URL: [https://nubip.edu.ua/sites/default/files/u145/dis\\_alshamayleh\\_hamza\\_sami.pdf](https://nubip.edu.ua/sites/default/files/u145/dis_alshamayleh_hamza_sami.pdf).

- 83.Альшамайлех Х., Кулібаба Р.О. Генетична структура популяції корів української чорно-рябої молочної породи за локусами пролактину та плацентарного лактогена. Таврійський науковий вісник. 2019. № 109 (2). С. 3–8.
- 84.Кулібаба Р. О., Ляшенко Ю. В., Іващенко О. Ю., Альшамайлех Х. С. Поліморфізм локусів кількісних ознак у популяціях корів молочних порід української селекції: монографія. Київ: НУБіП України, 2022. – 268 с.
- 85.Кулібаба Р.О. Теоретичне обґрунтування та практична реалізація маркер-асоційованої селекції українських локальних порід курей. 2021.
- 86.Кулібаба Р. О., Ляшенко Ю. В., Іващенко О. Ю., Альшамайлех Х. С. Поліморфізм локусів кількісних ознак у популяціях корів молочних порід української селекції: монографія. Київ: НУБіП України, 2022. – 268 с.
- 87.Іващенко О. Ю., Ляшенко Ю. В., Кулібаба Р. О. Аналіз молочної продуктивності корів порід української селекції з різними генотипами за локусом IFNGR2. Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Тваринництво. 2022. № 2 (49). С. 14–19.
- 88.Іващенко О. Ю., Афанасенко В. Ю. Обґрунтування стандартів якості молока в Україні та ЄС. Сучасні технології у тваринництві та рибництві: навколишнє середовище – виробництво продукції – екологічні проблеми: 73 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 3–4 квітня 2019 року: тези доповіді. К., 2019. С. 256–259.

**БАКАЛАВРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

07.01 – КБР. 1910 “С” 2024.10.24. 064 ПЗ

**САХОШКО МИКОЛА ОЛЕГОВИЧ**

2025 р.