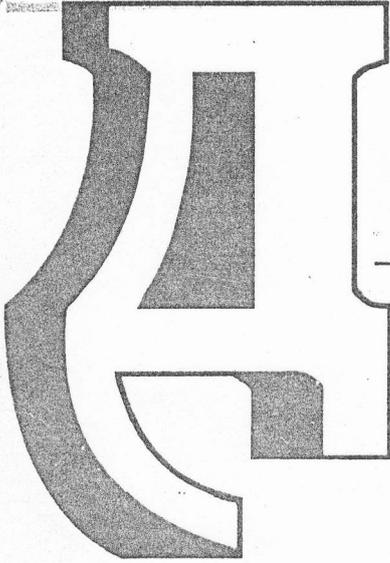


Ж 22412/A

1997.5

ISSN 1025-6415

*lvn*



# Д О П О В І Д І

НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ НАУК  
УКРАЇНИ

МАТЕМАТИКА  
ПРИРОДОЗНАВСТВО  
ТЕХНІЧНІ НАУКИ

ГОЛОВНИЙ  
РЕДАКТОР ЖУРНАЛУ  
академік НАН УКРАЇНИ  
П. Г. КОСТЮК

5

1997

## Біофізика

- Ващук Т.А., Пальцевич К.А., Талалув А.В., Сигал В.Л., Стеченко В.М.* Эффекты согласования при внутриполостном управляемом высокочастотном локальном нагреве биологических тканей..... 170

## Медицина

- Бадаева Л.Н., Белоусова А.А., Чаус Е.В., Шатрова К.М., Кузнецова Е.М.* Медико-экологический аспект изучения развития патологии отдельных органов и систем у детей в возрасте до года в условиях химического (пестициды) загрязнения..... 176
- Саутин Ю.Ю.* Вплив пролактину на рецептори АКТГ у клітинах кори надниркових залоз..... 181
- Beregovskaya N., Savich A.V.* Possible evolutionary relations of electron-transfer proteins coded by a mitochondrial genome..... 184

## Генетика

- Глазко В.И., Пейшук Л.А.* Анализ возможных причин быстрого распространения мутации BLAD (иммунодефицита) у крупного рогатого скота..... 192

## Contents

---

### Mathematics

- Artemovych O.D.* Nonperiodic right Hamiltonian rings..... 7
- Bugir M.K.* The function of a mean-sphere value and a nonoscillatory behavior of solutions of partial differential equations..... 10
- Ivanchov M.I.* Inverse problems for the heat equation with nonlocal conditions..... 15
- Kovalevsky A.A.* G-compactness of a sequence of nonlinear elliptic high order operators corresponding to Neumann problems in variable domains..... 21
- Lopotko O.V.* Uneven, positive definite functions of the infinite number of variables..... 24
- Lukovs'kyi I.O., Barnyak M.Ya.* An approximate method for constructing a solution of the problem of eigenoscillations of ideal liquid in a sloping circular cylinder..... 28
- Mel'nik V.S., Solonukha O.V.* On variational inequalities with multivalued mappings..... 32
- Poslavsky S.A., Shabanov-Kushnarenko S.Yu., Shabanov-Kushnarenko Yu.P.* Comparative identification of finite-dimensional linear processes..... 39
- Sverdan M. L., Yasyns'kyi V. K., Yurchenko I. V.* Criteria of absolute asymptotic stability in the mean square of solutions of stochastic differential-difference equations with Poisson's disturbances..... 43
- Tovstolis A.V.* Multipliers in Hardy's spaces  $H^p(T_\Gamma)$  for  $p \in (0, 1]$  and their use in the theory of approximations..... 49
- Yaremenko Yu.V.* Noetherian semi-perfect semi-distributive rings with a multiserial quiver.... 54

### Mechanics

- Vasylenko A.T., Grygorenko Ya.M., Mykytyuk Yu.I.* A thermal stressed state of the inhomogeneous cylinder under axially asymmetric heating..... 58

УДК 575.2:636.082

© 1997

В.И. Глазко, Л.А. Пешук

**Анализ возможных причин быстрого распространения мутации BLAD (иммунодефицита) у крупного рогатого скота**

*(Представлено академиком НАН Украины А.А. Созиновым)*

*The method to reveal the BLAD mutation in Holstein cattle specialized in milk production and the analysis of possible causes of its rapid spreading are presented. Evidence for the absence of interrelations between the presence of the mutation in the heterozygous state, the bull selection index, and milk productivity of their daughters is obtained.*

Современные особенности ведения сельского хозяйства в мировом масштабе обуславливают появление ряда новых проблем. Широкий обмен генетическим материалом между разными странами сопровождается распространением различных инфекционных заболеваний (например, губчатая энцефалопатия у крупного рогатого скота в Англии), а также заболеваний, вызываемых редкими мутациями, возникающими у выдающихся представителей коммерческих пород. В отдельных случаях наблюдается очень высокая скорость распространения таких мутаций, что приводит к огромному экономическому ущербу. По этой причине необходимо производить строгий генетический контроль импортируемого генетического материала, а также изучить возможные механизмы распространения мутаций. По-видимому, в связи с появившейся относительно недавно практикой широкого тиражирования по всему миру генетического материала представителей коммерческих пород назревает необходимость введения новой, дополнительной их оценки – детального тестирования наличия новых генетических заболеваний в их потомстве.

Высокая скорость распространения неблагоприятных мутаций возможна только при рецессивном характере их наследования. Известно, что, как правило, рецессивный характер наследования типичен для структурных генов, продукты которых участвуют в регуляции экспрессии тканеспецифичных генов, например рецепторы различных гормонов, биологически активных веществ. В таких случаях неблагоприятные эффекты мутантного аллельного варианта компенсируются в гетерозиготе нормальной функцией аллеля дикого типа. Поскольку внутри- и межлокусные взаимоотношения регуляторных элементов генома сложны и до сих пор остаются практически неизученными, не исключено, что быстрое распростра-

нение отдельных рецессивных мутаций у сельскохозяйственных видов обусловлено преимуществом гетерозигот в отношении проводимого человеком искусственного отбора.

Учитывая вышесказанное, в настоящем сообщении выполнена оценка связи между характеристиками молочной продуктивности представителей широкораспространенной голштинской породы с принадлежностью их к линиям быков – носителей одной из наиболее быстро распространяющейся по всему миру мутации иммунодефицита. У телят этой породы относительно недавно обнаружена болезнь под названием BLAD – Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (дефицит адгезивности лейкоцитов). Это генетически детерминированное заболевание с характером наследования по рецессивному типу, обусловленное точечной мутацией в кодирующей части аутосомного гена CD 18, контролирующего синтез гликопротеида В-интегрина, играющего ключевую роль в миграции нейтрофилов к очагу воспаления. Экспрессия В2-интегрина требует межклеточной ассоциации субъединиц CD11 и CD18, однако точечная мутация в 383 положении гена CD18 блокирует такую ассоциацию из-за замены аспарагиновой кислоты на глицерин [1]. Такая точечная мутация в последовательности этого структурного гена приводит к исчезновению сайта рестрикции для TagI и появлению дополнительного сайта для HaeIII. Рестрикционный анализ PCR-амплифицированного продукта, содержащего участок с нуклеотидной заменой, позволяет выявлять среди животных носителей мутации BLAD в гомо- и гетерозиготном состоянии.

Мутация в гене CD18 нарушает нормальную функцию нейтрофилов, дефектные нейтрофилы теряют способность мигрировать через эпителий капилляров и субэпителиальные мембраны [2].

Впервые изучаемая болезнь была описана у крупного рогатого скота в 1983 г. под названием "гранулоцитарный синдром" и было показано, что она аналогична дефициту адгезивности лимфоцитов у человека. Нуклеотидная последовательность гена CD18 была установлена у человека, затем у ряда видов млекопитающих, в том числе и у крупного рогатого скота [1]. Клинические симптомы проявления мутации BLAD в гомозиготном состоянии включают в себя предрасположенность к респираторным инфекциям, диарреи и низкую естественную резистентность организма к бактериальным инфекциям. Носители мутантного гена в гомозиготе не поддаются излечиванию, имеют замедленный рост, тусклую взъерошенную шерсть, язвы в ротовой полости, шаткость зубов, поносы. У них наблюдается повышенное содержание зрелых нейтрофилов (больше 47 000 на мл) по сравнению с нормальным уровнем (около 4 000 на мл). Болезнь фенотипически проявляется только у гомозиготных животных, и они гибнут в первые месяцы постнатального развития. У гетерозигот фенотипических отклонений не выявлено. Единственным существующим к настоящему времени методом, позволяющим безошибочно выявить носительство мутации BLAD в гетерозиготе, является анализ продуктов амплификации участка гена CD18 по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов с использованием рестриктаз TagI и HaeIII. Подсчитано, что при отсутствии контроля за носительством этой мутации у крупного рогатого скота гибель гомозиготных телят приводит к ежегодным убыткам в 5 млн долларов [2, 3].

Установлено, что 15% племенных быков голштинской породы в Америке являются носителями мутации BLAD; носительство этой мутации среди коров существенно ниже и составляет 6% исследованного поголовья [2]. Выяснено также, что все носители данной мутации являются потомками одного из выдающихся производителей мира – К.М. Иванхоэ Белл, – сперма которого широко использовалась для осеменения коров в 50–60-х годах [1].

В Украине проблема выявления носителей мутации BLAD остро стоит в связи с ши-

роким использованием на племпредприятиях импортных производителей голштинской породы, а также голштинизированных коров. В наших предыдущих исследованиях у ограниченного количества животных такой анализ был выполнен [4].

Используя опубликованную ранее последовательность гена CD18 коров [3], были подобраны соответствующие праймеры для амплификации фрагмента гена, содержащего мутантный участок 5' – TGAGACCAGGTCAGGCAGTTGCGTTCA – 3' (сенс-праймер) и 5' – CCCCCAGCTTCTTGACGTTGACGAGGTC – 3' (антисенс-праймер), позволяющие получить продукт амплификации длиной 132 п.о. [4]. В результате, среди исследованных 190 животных голштинской породы выявлено шесть носителей мутации BLAD в гетерозиготном состоянии; не обнаружено гомозиготных животных. По-видимому, это связано с тем, что скринингу были подвергнуты только взрослые особи (возраст не менее трех лет). Общее количество носителей мутации в гетерозиготе составляло 3,2% проанализированных. Неожиданно уровень распространения BLAD в Украине оказался ниже, чем, по литературным данным, в других странах, где производился массовый анализ. Это может быть обусловлено меньшим использованием в нашей стране племенных животных высокоэлитного происхождения.

Для того чтобы оценить связь между носительством мутации BLAD и селекционно-племенными критериями, предъявляемыми к животным голштинской породы – специализированным в отношении характеристик молочной продуктивности, нами выполнен анализ молочной продуктивности коров, принадлежащих к линиям быков, у которых хотя бы у одного из представителей выявлялась эта мутация.

Не исключено, что носителями данной мутации в странах СНГ могут быть животные, завезенные из-за рубежа в последние 10–15 лет, далеко не самого лучшего селекционно-племенного материала. В связи с этим все более катастрофичной становится проблема отсутствия в племенных свидетельствах полной характеристики генотипа, в частности данных о носительстве вредных мутаций, особенно импортных производителей, поскольку именно они быстро распространяют рецессивные гены через сеть искусственного осеменения.

Использование быков-носителей мутантных генов может резко увеличить частоту рождения больных потомков, если такие производители не будут выбракованы. Носительство мутации у быков в гетерозиготном состоянии может привести к быстрому накоплению гетерозиготных особей и выщеплению гибнущих гомозигот, если будет отсутствовать отбор по этому рецессивному признаку. Например, во Франции до 1987 г. не было зарегистрировано носителей мутации BLAD, в 1992 г. она была выявлена у 6% новорожденных животных голштинской породы, по прогнозу к 1997 г., несмотря на введение в стране контроля по выявлению и исключению носителей этой мутации из воспроизводства, их количество возрастет и только затем, благодаря принимаемым мерам, уменьшится [2].

В связи с быстрым распространением BLAD и, как следствие, существенным экономическим ущербом в странах с развитым молочным скотоводством создаются специальные Национальные программы, рассматриваются подходы к исключению носителей мутации BLAD (включая выбраковку потомков К.М. Иванхое Белла) из систем искусственного воспроизводства и систем МОЕТ (эмбриопересадок). Отметим также, что выявленные в разных исследованиях выраженные отличия по частоте встречаемости этой мутации между быками и коровами, позволяют предполагать вовлечение неизвестных факторов отбора, поддерживающих распространение BLAD, поскольку племенные быки подвергаются более жесткому искусственному отбору, чем коровы, а частота встречаемости этой мутации у них в два-три раза выше, чем у коров. Подтверждением предположения о наличии не-

Таблица 1. Сравнительный анализ характеристик молочной продуктивности дочерей и суммарного индекса племенной ценности быков (RZM), несущих мутацию BLAD и свободных от нее

Показатель	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	$\Sigma$	$m$
Быки, свободные от мутации (контрольная группа)					
Удой, кг	-1108	+2036	+717	27,45	475,00
Содержание жира в молоке, %	-0,80	+0,79	-0,13	0,02	0,30
<i>m</i>	-15	+119	+21,9	0,93	16,03
Содержание белка в молоке, %	-0,45	+0,42	-0,06	0,01	0,14
RZM	91	134	113	0,42	7,25
Быки - носители мутации BLAD					
Удой, кг	-1056	+1747	+656	39,60	514,85
Содержание жира в молоке, %	-0,94	+0,59	-0,11	0,02	0,29
<i>m</i>	-19	+61	+19,9	1,38	17,92
Содержание белка в молоке, %	-0,54	+0,31	-0,06	0,01	0,13
RZM	86	138	112	0,73	9,49

известных факторов искусственного отбора, способствующих быстрому распространению BLAD, являются также данные о нейтральности наличия этой мутации по отношению к факторам естественного отбора, действующим на стадиях внутриутробного развития: показана равная вероятность рождения гомозигот дикого типа и носителей мутации BLAD от гетерозиготных родителей [2].

Для оценки возможной связи наличия мутантного гена в гетерозиготе с высокой молочной продуктивностью у животных, с учетом того, что в Украине имеется большая доля голштинов-потомков импорта генетического материала из Германии, нами выполнено сравнение быков-производителей голштинской породы, принадлежащих к различным линиям (имеющих носителей BLAD и свободных от этой мутации), включенных в каталог племенных быков Германии. У этих быков имеется оценка по молочной продуктивности дочерей (общий удой, содержание жира и белка в молоке), а также по суммарному индексу племенной ценности в Европейском каталоге по Германии 1995 г. Из 4190 быков, занесенных в каталог, протестировано на носительство BLAD 31,4%. Из них 13,5% являются носителями мутации среди черно-пестрых голштинов и 0,3% - среди красно-пестрых. Выполненный анализ показал, что потенциальными носителями мутации BLAD среди голштинов Германии являются представители линий A.B.C.Reflection Sovereign, Osborndale Ivanhoe и Wisconsin Admiral Burke Lad - Bell 502528, Secret 502772, Sheik 503141, Vanguard 502842, Bell-Troy, Jesse, Cleitus, Jason, Star 502041, Valerian, Inspirato, Ned Boy, Black Star, Rotate и ряда других. Все животные были подразделены на две группы: потенциальные носители мутации BLAD (169 голов) и свободные от рецессивного гена (974 головы). Расчет средних значений характеристик молочной продуктивности коров, принадлежащих к рассмотренным линиям быков, а также их суммарного индекса племенной ценности (табл. 1) не выявил связи между высокой скоростью распространения мутации BLAD с повышенными селекционно-значимыми характеристиками гетерозиготных животных, поскольку не удалось обнаружить статистически достоверных отличий между представителями различных линий быков.

Таким образом, к настоящему времени не удалось выявить какие-либо факторы есте-

ственного или искусственного (связанного с характеристиками молочной продуктивности) отбора, способствующие быстрому распространению мутации BLAD у голштинской породы крупного рогатого скота. Тем не менее, учитывая относительно повышенную скорость распространения BLAD по сравнению с некоторыми другими рецессивными мутациями у той же породы (например, дефицит уридин монофосфатсинтазы [1], половые отличия по частоте ее встречаемости), можно ожидать наличие таких факторов, обуславливающих определенное преимущество гетерозигот.

Важно подчеркнуть, что к настоящему времени в странах СНГ отсутствуют соответствующие Национальные программы по выявлению этой мутации и BLAD распространяется бесконтрольно, что, очевидно, в ближайшем будущем, учитывая опыт развитых стран, будет приводить к существенным экономическим потерям. Особое значение это обстоятельство имеет для Украины – традиционно скотоводческой страны. В то же время использование метода полимеразной цепной реакции для выявления носителей мутации BLAD, разработанного и опробованного в наших исследованиях, в течение года может позволить полностью элиминировать из воспроизводства данную мутацию.

1. *Shuster D.E., Kehrli M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O.* Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – 89. – P. 9225–9229.
2. *Boichard D., Coquereau J.A., Amigues Y. et al.* Effect of bovine leukocyte adhesion deficiency genetic defect in Holstein cattle under farm conditions // *46th Ann. Meet. Eur. Assoc. Animal Prod.* – Prague, 1995.
3. *Kehrli M.E., Schmalstieg F.C., Anderson D.C.* Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome: identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein // *Amer. J. Vet. Res.* – 1990. – 51, N 11. – P. 1826–1936.
4. *Костецкий И.Е., Кириленко С.М., Глазко В.И., Созилов А.А.* Диагностический анализ генетической мутации, ассоциированной с дефицитом адгезивности лейкоцитов у крупного рогатого скота // *Цитология и генетика.* – 1996. – 30, N 2. – С. 61–64.

*Институт агроэкологии и биотехнологии УААН, Киев*

*Поступило в редакцию 22.11.96*