



Генетика и селекция животных Genetics and selection of animals

DOI: 10.22363/2312-797X-2025-20-3-455-470

EDN WWBFPS

УДК 616-092

Научная статья / Research article

Митохондриальные гаплотипы: эффект нарушения репродукции свиней

Н.А. Акопян  , Д.И. Гильдилов , И.Р. Селиванова 

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА
имени К.И. Скрябина, г. Москва, Российская Федерация
 parlenare@gmail.com

Аннотация. Приведены результаты обзора литературы и собственных исследований влияния гаплотипов митохондриальной ДНК (мтДНК) на качество ооцитов и генетическое разнообразие у свиней разных пород на основе анализа полиморфизма мтДНК. Патологии мтДНК в ооцитах возникают за счет действия различных факторов: старение, нарушение обмена веществ, ожирение и пониженное генетическое разнообразие. Установлено непосредственное влияние гаплотипов мтДНК на репродукцию свиней, что поможет лучше понимать и диагностировать патологии, лежащие в основе ухудшения здоровья ооцитов. У представителей российских пород свиней выявлено три группы гаплотипов мтДНК, это свидетельствует об ограниченном генетическом разнообразии. Показано, что у свиноматок с гаплотипами D и E происходит более раннее созревание в ооцитах, чем в потомствах с преобладанием гаплотипов A, имевших самую низкую репродуктивную эффективность. Согласно результатам исследования гаплотипы D и E более стабильны в популяции свиней, поскольку пометы от их носителей насчитывают в среднем 12 и более рожденных поросят. Полученные данные демонстрируют взаимосвязь генетической изменчивости по естественным митохондриальным гаплотипам с количеством рожденных поросят в помете. Анализ мутаций мтДНК у свиноматок — важный инструмент для изучения влияния гаплотипов на созревание ооцитов и прогнозирования выживаемости эмбрионов в организме матери. Таким образом, повышение качества ооцитов за счет улучшения митохондрий представляется новым подходом к управлению репродуктивными результатами и определению продуктивности свиноматок. Можно предположить, что маркеры митохондриальной дисфункции в клетках ооцитов высокого качества могут служить прогнозом в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

© Акопян Н.А., Гильдилов Д.И., Селиванова И.Р., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, гаплотипы мтДНК, мутации, оогенез, старение ооцитов, бесплодие

Вклад авторов: Акопян Н.А. — подготовка опыта, выполнение лабораторного анализа и сбор данных; Гильдилов Д.И. — анализ данных и их интерпретация; Селиванов И.Р. — подготовка рукописи. Все авторы одобрили окончательную версию рукописи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

История статьи: поступила в редакцию 22 апреля 2025 г., принята к публикации 18 июня 2025 г.

Для цитирования: Акопян Н.А., Гильдилов Д.И., Селиванова И.Р. Митохондриальные гаплотипы: эффект нарушения репродукции свиней // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2025. Т. 20. № 3. С. 455–470. doi: 10.22363/2312-797X-2025-20-3-455-470 EDN: WWBFPS

Mitochondrial haplotypes: the effect of reproductive disorders in pigs

Nare A. Akopyan  , Dmitry I. Gildikov , Irina R. Selivanova 

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after
K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation
 parlenare@gmail.com

Abstract. The study presents the results of a literature review and original research on the influence of mitochondrial DNA (mtDNA) haplotypes on oocyte quality and genetic diversity in pigs of different breeds, based on the analysis of mtDNA polymorphism. mtDNA pathologies in oocytes arise from various factors such as aging, metabolic disorders, obesity, and reduced genetic diversity. A direct effect of mtDNA haplotypes on pig reproduction has been established, which contributes to a better understanding and diagnosis of pathologies underlying oocyte health deterioration. Three groups of mtDNA haplotypes were identified in Russian pig breeds, indicating limited genetic diversity. It was shown that sows with haplotypes D and E exhibit earlier oocyte maturation compared with offspring predominated by haplotype A, which demonstrated the lowest reproductive efficiency. According to the results, haplotypes D and E are more stable in pig populations, as litters from their carriers averaged 12 or more piglets born. The obtained data demonstrate a correlation between genetic variability in natural mitochondrial haplotypes and the number of piglets per litter. Analysis of mtDNA mutations in sows is an important tool for studying the influence of haplotypes on oocyte maturation and for predicting embryo survival in the maternal organism. Thus, improving oocyte quality through mitochondrial enhancement appears to be a novel approach to managing reproductive outcomes and determining sow productivity. It can be assumed that markers of mitochondrial dysfunction in high-quality oocytes may serve as prognostic indicators in assisted reproductive technology protocols.

Keywords: mitochondrial DNA, mtDNA haplotypes, mutations, oogenesis, oocyte aging, infertility

Author contributions: Akopyan N.A. — experimental design, laboratory analysis, and data collection; Gildikov D.I. — data analysis and interpretation; Selivanova I.R. — manuscript preparation. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Article history: received 22 April 2025; accepted 18 June 2025.

For citation: Akopyan NA, Gildikov DI, Selivanova IR. Mitochondrial haplotypes: the effect of reproductive disorders in pigs. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2025;20(3): 455–470. (In Russ.). doi: 10.22363/2312-797X-2025-20-3-455-470 EDN: WWBFPS

Введение

Современное свиноводство ориентировано на максимальное повышение экономической эффективности, ключевыми показателями которой являются многоплодие и сохранность поросят. Эти параметры в значительной степени определяют рентабельность производства. В связи с этим, поиск надежных генетических маркеров, ассоциированных с репродуктивными качествами свиноматок, остается одной из приоритетных задач в селекционно-племенной работе.

Особый интерес в этом контексте представляет митохондриальная ДНК (мт ДНК). Будучи цитоплазматически наследуемым геномом, мтДНК играет фундаментальную роль в энергообеспечении клетки, что критически важно для таких процессов, как созревание ооцитов, оплодотворение и эмбриональное развитие. Таким образом, мтДНК рассматривается как высокоинформативный маркер для анализа полиморфизма, оценки продуктивности и изучения механизмов, лежащих в основе репродуктивной функции свиней.

Наиболее изменчивым участком митохондриальной ДНК является область контроля, или D-петля, которая выступает в качестве центра инициации репликации и транскрипции. Изменчивость обусловлена, главным образом, различиями в количестве tandemных повторов последовательности 5'-CGTGC GTACA-3'. Вариабельность длины D-петли приводит к образованию различных митохондриальных гаплотипов, которые могут оказывать влияние на функциональную активность митохондрий. Размер D-петли у свиней варьируется в пределах от 1254 до 1314 пар оснований (п. о.) в зависимости от числа полиморфных tandemных повторов 5'-CGTGC GTACA-3' [1].

Митохондриальный геном, передающийся по материнской линии, представляет собой двухцепочечную структуру, размер которой у свиней составляет примерно 16,7 килобаз [2]. МтДНК связана с рядом признаков, которые включают устойчивость к теплу, рост и физическую работоспособность, качество мяса и молока, а также плодовитость. Митохондриальные геномы можно объединить в группы, известные как гаплотипы мтДНК.

Гаплотипы мтДНК — это ценный генетический материал, который можно использовать для улучшения характеристик сельскохозяйственных животных. Современные методы вспомогательной репродукции, такие как перенос ядер, позволяют комбинировать и сопоставлять желаемые хромосомные признаки с необходимыми характеристиками гаплотипов мтДНК. Мутации мтДНК в ооцитах накапливаются за счет действия различных факторов: старение организма, нарушение обмена веществ, ожирение самки, что снижает здоровье ооцитов. Отбор желаемых признаков у сельскохозяйственных животных обычно осуществляется с использованием принципов менделевской генетики в сочетании с эффектами

окружающей среды. Признаки, которые тесно связаны с приспособленностью, такие как плодовитость, как правило, считаются менее наследуемыми, чем морфологические признаки [3, 4].

Морфофункциональные изменения ооцитов свиней инициированы различными причинами и сопровождаются нарушением их оплодотворения, имплантации, эмбрионального и патологического развития в геноме будущих поколений [5]. На современном этапе аномалиям мтДНК отводится значимая роль в снижении качества ооцитов самок. Уменьшение количества мтДНК приводит к снижению качества стареющих ооцитов в организме самки, а их мутации влияют на выработку энергии митохондриями, нуклеотидный баланс митохондриального генома и способствуют развитию митохондриальных заболеваний у поросят [6, 7]. Уникальная особенность мтДНК заключается в том, что она наследуется исключительно по материнской линии и не подвергается обмену между молекулами (рекомбинаций). Это приводит к тому, что митохондриальные геномы подвергаются изменениям с течением времени, накапливая мутации из поколения в поколение. При этом мутантные формы мтДНК случайным образом распределяются в процессе клеточного деления [8, 9].

Присутствующая в зрелом ооците мтДНК реплицируется во время развития для удовлетворения конкретных энергетических потребностей каждой ткани. Особей по материнской линии объединяют в группы по гаплотипам мтДНК, влияющим на фенотип свиноматок. В связи с тем, что гаплотипы мтДНК могут оказывать как положительное, так отрицательное влияние на репродуктивную способность свиней различных пород, важно учитывать выбор самок при их селекции.

В процессе репродукции свиней использование исключительно митохондрий, полученных из стволовых клеток или молодых донорских половых клеток, встречается сравнительно нечасто. Общепринято считать, что положительный эффект на репродуктивные характеристики свиноматки достигается благодаря замене нуклеотидов в митохондриальной ДНК, что, в свою очередь, влияет на соотношение гаплотипов в популяциях [10]. Уровни гетероплазмы у потомства значительно варьируются по сравнению с материнской гетероплазмией, в то время как средняя гетероплазмия у многих потомков часто сопоставима с таковой у матери [11–14]. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, полностью не раскрыт, требует дальнейшего уточнения [15], сопряжен со снижением числа копий мтДНК в зародышевой линии [16], случайным разделением кластеров мтДНК при делении клеток [17, 18], репликацией подмножества мтДНК во время развития [19].

В связи с этим в свиноводстве актуализировалась проблема установления влияния различных факторов, способствующих накоплению мутаций мтДНК в ооцитах свиней и их фертильности.

Цель исследования заключается в проведении молекулярно-генетического анализа посредством секвенирования наиболее вариабельного фрагмента D-петли митохондриальной ДНК *Sus scrofa*. В ходе исследования предполагается изучить влияние мутаций митохондриальной ДНК на генетическое разнообразие, репродуктивный потенциал и воздействие гаплотипов на процесс созревания ооцитов.

Материал и методы исследования

Исследования проведены в период 2021–2023 гг. ФГБНУ ФИЦ «ВИЖ им. Л.К. Эрнста.

Объекты исследования — домашние свиньи 8 пород: крупная белая ($n = 50$), ландрас ($n = 20$), дюрок ($n = 11$), брейтовская ($n = 21$), уржумская ($n = 29$), муромская ($n = 30$), ливенская ($n = 12$), кемеровская ($n = 33$) и венгерская мангалица ($n = 38$). Материалом для молекулярно-генетических исследований служили ткани из ушных раковин свиней, полученные прижизненно. Консервирование материала проводили согласно методике Н.А. Зиновьевой [20]. Все ткани хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения экстракции ДНК. Нуклеотидную последовательность гипервариабельного участка D-петли мтДНК выявляли посредством секвенирования наиболее вариабельного фрагмента D-петли мтДНК *Sus scrofa*, длиной 954 п.н. по методике F. Sanger, S. Nicklen et al. [21]. Для проведения анализа использовали фрагмент нуклеотидной последовательности длиной 705 пар оснований (п.н.), охватывающий позиции с 15535 по 16064. Этот фрагмент получили после выполнения процедур выравнивания последовательностей и удаления сегментов 5'- и 3'-концов, содержащих неоднозначно интерпретируемые нуклеотидные остатки и/или пропуски. Для увеличения фрагмента гипервариабельной области митохондриальной ДНК *S. scrofa* были разработаны праймеры, которые охватывают наиболее консервативные участки:

Последовательность праймера (5'–3'): mt-DNA1 CGT ATG CAA ACC AAA ACG C fw; mt-DNA2 GTT TTT GGG GTT TGG CAA G rw, где fw — прямой праймер (комплементарен 3'-цепи ДНК); rw — обратный праймер (комплементарен 5'-цепи ДНК). Для сравнительного анализа из генетической базы данных использовали опубликованные ранее [22] последовательности фрагмента D-петли мтДНК. Полученные сиквенсы в формате FASTA подверглись сравнению с референтной последовательностью свиньи крупной белой породы (NCBI Accession No. AJ002189). Для каждой выборки и их комбинаций определили следующие характеристики популяции: доля общих фрагментов F ; попарные генетические расстояния P ; внутривидовые генетические расстояния D ; межвидовые генетические расстояния D ; генетическое разнообразие, измеряемое с помощью индекса Шеннона H .

Анализ полиморфизма включал определение нуклеотидных позиций полиморфных сайтов, числа вариабельных сайтов S и среднего числа попарных различий между гаплотипами P_i . Эти расчеты выполняли с использованием программного обеспечения MEGA 7.0, Ugene v.1.19.0 и DNASP 6.2. Дополнительно произведены вычисления нуклеотидного π и гаплотипического разнообразия h , а также оценка соответствия наблюдаемых нуклеотидных замен гипотезе нейтральности в исследованных популяциях с применением Tajima-теста D , анализ мутационного процесса FST-тест с использованием программного обеспечения ARLEQUIN версии 3.11. Статистические тесты на нейтральность и оценку отклонений проводили с использованием 1000 реплик в ARLEQUIN v 3.11, что обеспечило высокую степень статистической надежности результатов. Оценку структуры blastocyst проводили на основании международной классификации, разработанной D.K. Gardner

и W.B. Schoolcraft в 1999 г. Сбор ооцитов и эмбрионов для анализа количества копий мтДНК — по стандартной схеме.

Для определения эффективности развития оценивали средние значения соотношения BCB+ к BCB– в ооцитах, а также показатели созревания, оплодотворения, и бластоцисты были разделены на средние размеры потомства для каждого гаплотипа мтДНК, чтобы получить значение для сравнения показателей конверсии в потомство. Анализ данных был осуществлен с применением специализированного программного обеспечения R версии 4.5.0. Исходные данные были импортированы из электронных таблиц MS Excel. Количественные данные подверглись тщательной проверке на соответствие нормальному распределению. В случае подтверждения нормальности данные анализировались с применением однофакторного дисперсионного анализа для сравнительного анализа гаплотипов. В ситуациях, когда данные не соответствовали критериям нормальности, применяли критерий Краскела — Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий между гаплотипами осуществляли дополнительные статистические процедуры для более детального анализа. Размер помета как важный количественный показатель продемонстрировал нормальное распределение ($\alpha = 0,05$) для каждой анализируемой группы. Поскольку у гаплотипа А мтДНК был самый маленький размер помета, каждый гаплотип мтДНК сравнивался с гаплотипом А. Для анализа качественных данных применялся точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между мтДНК и репродуктивной способностью была проведена корреляция Пирсона с двусторонним значением p . Все статистические анализы проводились с помощью GraphPad Prism версии 6.0d.

Результаты исследования и обсуждение

Мы провели детальный анализ воздействия гаплотипов митохондриальной ДНК на качество ооцитов, а также изучили полиморфизм митохондриальной ДНК и генетическое разнообразие свиней различных пород, опираясь на собственные данные. Следует подчеркнуть, что исследуемые популяции свиней представляют значительный интерес с точки зрения сохранения генетического разнообразия и репродуктивного потенциала. Эти аспекты имеют ключевое значение для поддержания устойчивости и адаптивности пород к изменяющимся условиям окружающей среды и селекционным воздействиям. Поддержание генетического разнообразия в свиноводстве представляет собой ключевой аспект стратегии сохранения биоразнообразия, нацеленной на обеспечение продовольственной безопасности в долгосрочной перспективе и устойчивое развитие отрасли животноводства.

Первое направление формирования пород свиней основывалось на селекционных стратегиях, ориентированных на улучшение локальных популяций посредством гибридизации с заводскими породами. В результате этого подхода были выведены такие породы, как брейтовская, ливенская, миргородская, муромская и уржумская, а также ряд других. Третье направление заключалось в плановом скрещивании местных пород, обладающих высокой адаптивностью к условиям разведения, с российскими и зарубежными высокопродуктивными породами. Этот метод позволял интегриро-

вать генетический потенциал местных пород с улучшенными характеристиками, что способствовало повышению продуктивности и адаптивности новых породных типов. Согласно полученным данным в исследуемой популяции свиней наблюдается эффект влияния полиморфизма гаплотипов D и E мтДНК, имеющие склонность воспроизводить большое количество поросят, чем особи с гаплотипом А. Однако при оценке количества живорожденных потомков у свиней с гаплотипом D не зафиксировали достоверной тенденции из-за высокого появления мертворожденных поросят. Данное обстоятельство указывает на то, что свиноматки с гаплотипом D находится на максимальных уровнях своей продуктивности (рис. 1).

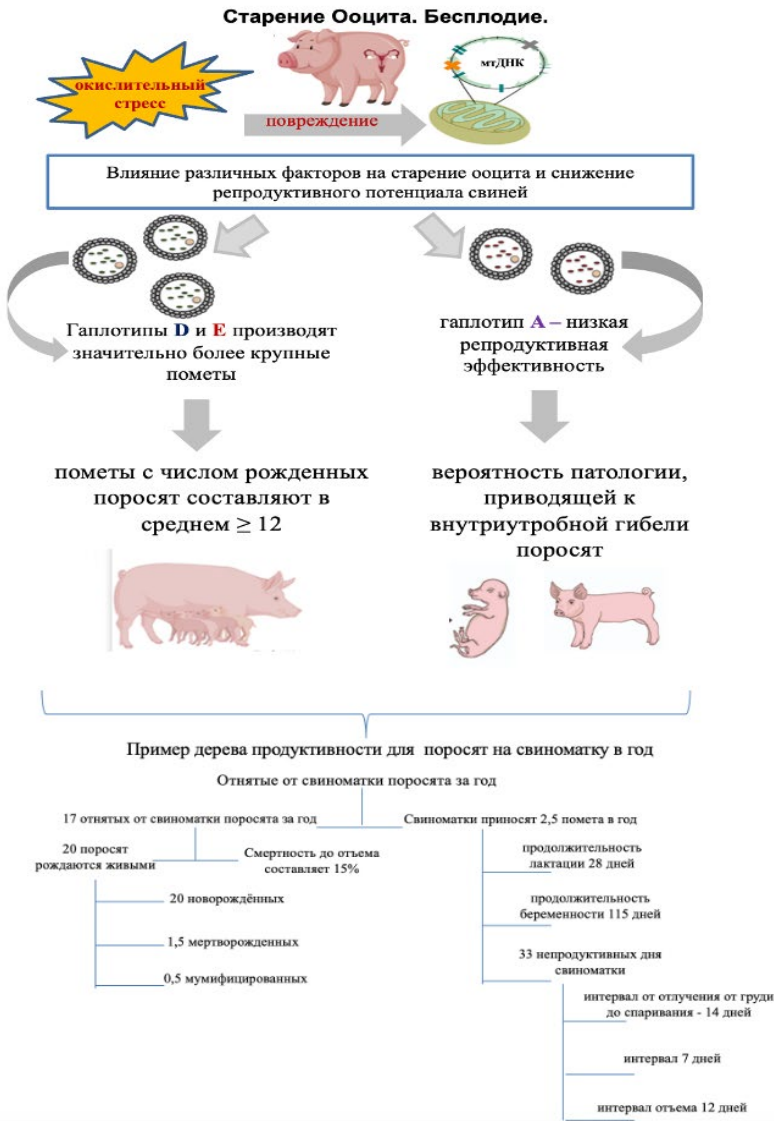


Рис. 1. Факторы, определяющие старение яйцеклетки и уменьшение фертильности у свиней
Источник: выполнено Н.А. Акопян, Д.И. Гильдиковым, И.Р. Селивановой.

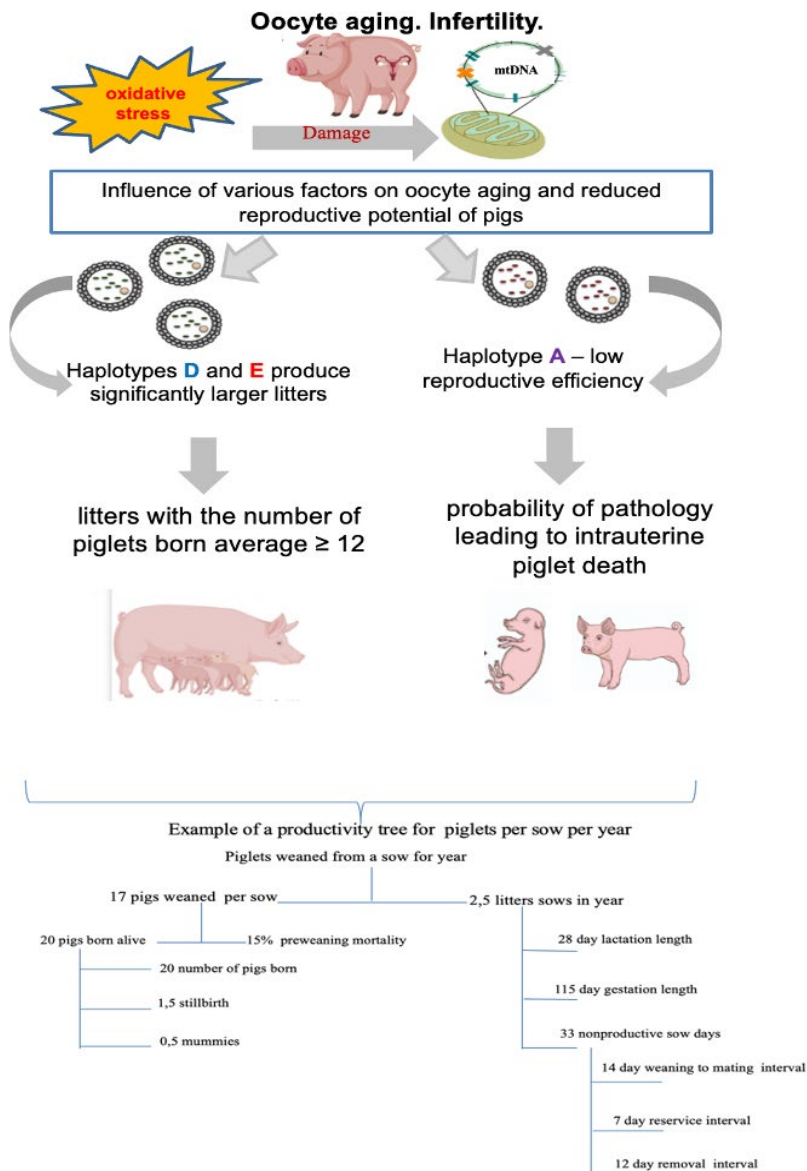


Fig. 1. Factors that determine egg aging and reduced fertility in pigs
Source: compiled by N.A. Akopyan, D.I. Gildikov, I.R. Selivanova.

Отбор желаемых признаков у сельскохозяйственных животных обычно осуществляется с использованием принципов закона Менделя в сочетании с эффектами окружающей среды. Признаки, которые тесно связаны с приспособленностью, такие как плодовитость, как правило, считаются менее наследуемыми, чем морфологические. Известно, что у тучных свиноматок на 21-й день беременности жизнеспособных эмбрионов на 22 % меньше по сравнению с худыми свиноматками, даже при аналогичной частоте овуляции [23]. Существует связь индекса ожирения свиней до беременности и корреляции понижения размера помета в популяции свиней.

Необходимо подчеркнуть, что свиньи, обладающие гаплотипами D и E, демонстрируют значительно более высокую плодовитость. По-видимому, у животных с гаплотипами D и E наблюдается более раннее созревание ооцитов по сравнению с потомством, где преобладают гаплотипы A, что приводит к снижению их репродуктивной эффективности. Однако гаплотипы D и E характеризуются более высокой устойчивостью в популяции свиней, поскольку среднее количество поросят в помете при их использовании составляет не менее 12, в то время как у популяции свиней с гаплотипом A этот показатель может быть ниже.

Гаплотип A характеризуется наличием 13 полиморфных маркеров, специфичных для данной гаплогруппы, в сравнении с гаплогруппой E, которая обладает 13 полиморфизмами против 3, и гаплогруппой D, где количество специфичных полиморфизмов составляет 13 против 5. Предполагается, что некоторые из этих полиморфных изменений могут оказывать влияние на аминокислотную последовательность митохондриального генома. В частности, для гаплотипа A прогнозируется, что замена нуклеотида 8116A на G приведет к замене аминокислоты изолейцина (Ile) на метионин (Met) в положении 58 полипептидной цепи АТФазы 6 (табл.). Для гаплотипа D имеются замены 4897A > G и 13424 T > C, которые приводят к замене аминокислоты Ile на Val в положении 330 NADH2 и Ile на Thr в положении 556 NADH5 соответственно (табл.). Гаплотип E характеризуется заменой 13529 T на C, что приводит к замене аминокислоты Ser на Phe в положении 591 полипептида NADH5. Таким образом, мутации в гене NADH5 нарушают работу комплекса I, который инициирует первый этап в процессе переноса электронов, что приводит в свою очередь к митохондриальной дисфункции. Согласно полученным данным, изученные три гаплотипа обладают разной репродуктивной способностью, которая влияет на размер помета.

Нуклеотидные замены полиморфных регионов митохондриальных гаплотипов

Референсная последовательность (NCBI No. AJ002189)	Гаплотип A	Гаплотип D	Гаплотип E	* Перекрывающиеся гены
2409				16S rRNA
2312				16S rRNA
3060		3060 C > T		NADH1
4179				NADH2
4898		4897 A > G		NADH2
8116	8116 A > G			ATPase 6
9758				NADH3
10629		10629 C > T		NADH4
12216	12216 G > C			NADH5
13424		13424 T > C		NADH5
13529			13529 T > C	NADH5
15615			15615 C > T	D-петля
15675	15675 T > C			D-петля
15758		15758 T > C		D-петля

Окончание табл.

Референсная последовательность (NCBI No. AJ002189)	Гаплотип А	Гаплотип D	Гаплотип E	* Перекрывающиеся гены
15840	15840 T > C			D-петля
15936				D-петля
16127			16127 G > A	D-петля

Примечание. *Перекрывающиеся гены представляют собой участки мтДНК, которые кодируют две или более (до шести) разных белковых последовательностей.

Источник: составлено Н.А. Акопян, Д.И. Гильдиловым, И.Р. Селивановой.

Nucleotide substitutions of polymorphic regions of mitochondrial haplotypes

Reference sequence (NCBI No. AJ002189) position	Haplotype A	Haplotype D	Haplotype E	* Overlapping gene
2409				16S rRNA
2312				16S rRNA
3060		3060 C > T		NADH1
4179				NADH2
4898		4897 A > G		NADH2
8116	8116 A > G			ATPase 6
9758				NADH3
10629		10629 C > T		NADH4
12216	12216 G > C			NADH5
13424		13424 T > C		NADH5
13529			13529 T > C	NADH5
15615			15615 C > T	D-loop
15675	15675 T > C			D-loop
15758		15758 T > C		D-loop
15840	15840 T > C			D-loop
15936				D-loop
16127			16127 G > A	D-loop

Note. *Overlapping genes are regions of mtDNA that encode two or more (up to six) different protein sequences.

Source: compiled by N.A. Akopyan, D.I. Gildikov, I.R. Selivanova.

Каждый гаплотип имеет свою способность к развитию, что влияет на качество ооцитов. Это, в свою очередь, определяет их способность к оплодотворению и дальнейшему развитию до стадии бластоцисты. Поскольку бластоциста — это финальная стадия преимплантационного периода, и от нее зависит, сможет ли эмбрион имплантироваться и привести к рождению здорового потомства. Поскольку митохондрии являются важными органеллами, которые обеспечивают аденозинтрифосфат (АТФ) для большинства клеточных энергоемких процессов через путь окислительного фосфорилирования в раннем эмбрионе. Митохондрии также являются основным источником продукции активных форм кислорода (АФК), а цепь переноса электронов в митохондриальном дыхании сопровождается продукцией АФК. Количество митохондрий в эмбрионе является одним из маркеров качества эмбриона [23]. Потенциал митохондриальной мембраны обеспечивает основу для

дыхательной функции митохондрий, превращая аденозиндифосфат (АДФ) в АТФ под действием ферментов.

В связи с этим значение эффекта воздействия гаплотипов можно соотнести с влиянием количества поросят, отнятых от свиноматки в течение года, что обычно служит контрольным показателем для сравнения продуктивности племенных хозяйств. Полученные данные демонстрируют взаимосвязь генетической изменчивости по естественным митохондриальным гаплотипам с количеством рожденных поросят в помете. Как известно, увеличение числа новорожденных поросят может иметь и негативные последствия для их организма, поскольку масса поросят при рождении становится меньше. Более того, некоторые поросята, имеющие незначительный вес, могут не получить достаточного количества молозива от свиноматки. Количество отнятых от свиноматки поросят зависит от количества опоросов и смертности до отъема, а количество опоросов на свиноматку в год зависит от непродуктивных дней, продолжительности лактации и беременности.

Что касается плодовитости, следует отметить, что на количество опоросов на свиноматку в год также оказывают влияние такие факторы, как частота опоросов, уровень стресса, которые, в свою очередь, увеличивают повреждение мтДНК за счет окислительного воздействия.

Предполагаемая племенная ценность представляет собой комплексный показатель, позволяющий оценить общую эффективность производства в племенной и мясной промышленности. В качестве ключевых критериев выступают репродуктивные факторы, такие как количество живых поросят, размер приплода и качество сосков. Кроме того, учитываются факторы, связанные с качеством мяса, включая плотность жира и толщину мышечной ткани. Еще одним важным критерием является среднесуточный привес за всю жизнь, который представляет собой оценку веса, набранного животным с момента рождения до смерти.

Интервалы между случками и выбраковкой также влияют на количество непродуктивных дней у свиноматок. В промышленных стадах число непродуктивных дней у свинок и свиноматок может увеличиваться из-за выкидышей. В то же время, плодовитость в значительной степени зависит от увеличения частоты овуляции и снижения выживаемости эмбрионов или плодов.

Односторонняя селекция свиноматок на повышение многоплодия без параллельного улучшения материнских качеств представляет серьезный риск для жизнеспособности и благополучия потомства. Генетический прогресс в увеличении числа поросят в помете будет нивелирован, если не сопровождается сопряженным отбором по таким признакам, как емкость матки, количество функциональных сосков и молочная продуктивность.

Гаплотипы мтДНК играют важную роль в адаптации к окружающей среде, предрасположенности к заболеваниям и репродуктивных функциях. Мы решили выяснить, влияют ли эти гаплотипы на другие характеристики свиней, определяющие их племенную ценность. В частности, мы хотели понять, могут ли гаплотипы, связанные с низкой плодовитостью, улучшать другие качества в ущерб репродук-

тивной способности. Поэтому мы исследовали также генетическое разнообразие свиноматок различных пород.

Свиньи, относящиеся к местным породам, характеризуются более гомогенной генетической структурой по сравнению с трансграничными породами, которые были подвергнуты исследованию. В частности, 93,8 % всех идентифицированных гаплотипов принадлежали к гаплогруппе E. Доля гаплогрупп D и A составила соответственно 5,1 и 1,1 % (рис. 2).

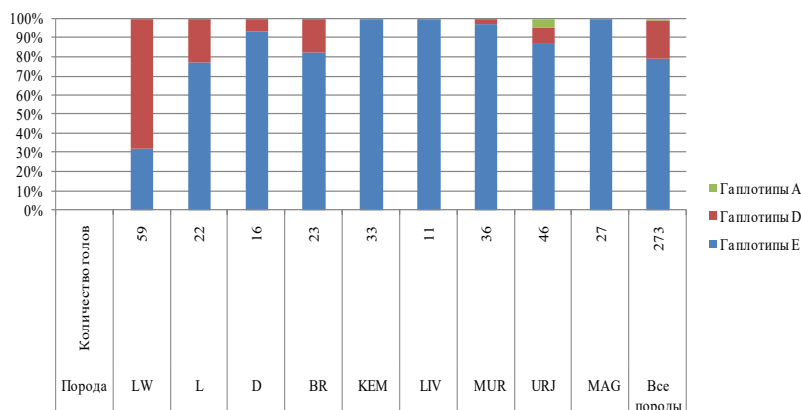


Рис. 2. Анализ гаплотипов d-петли митохондриальной ДНК свиней: LW — крупная белая; L — ландрас; D — дюрок; BR — брейтовская; KEM — кемеровская; LIV — ливенская; MUR — муромская; URJ — уржумская; MANG — мангалица

Источник: выполнено Н.А. Акопян, Д.И. Гильдиловым, И.Р. Селивановой.

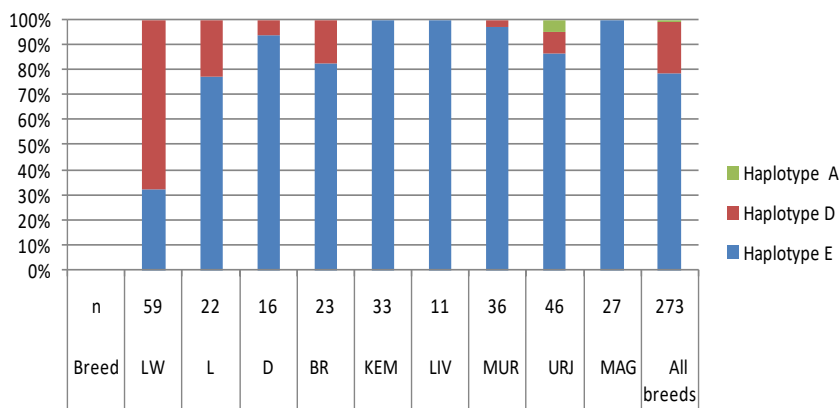


Fig. 2. Haplotype analysis of the mitochondrial DNA d-loop region of pigs: LW — large white; L — landrace; D — Duroc; BR — Breitovskaya; KEM — Kemerovo; LIV—Livenskaya; MUR — Muromskaya; URJ — Urzhumskaya; MANG — Mangalitsa

Source: compiled by N.A. Akopyan, D.I. Gildikov, I.R. Selivanova.

Можно выдвинуть гипотезу о том, что в условиях ограниченного генетического разнообразия популяции местные породы свиней достигли своего предельного размера (рис. 3).

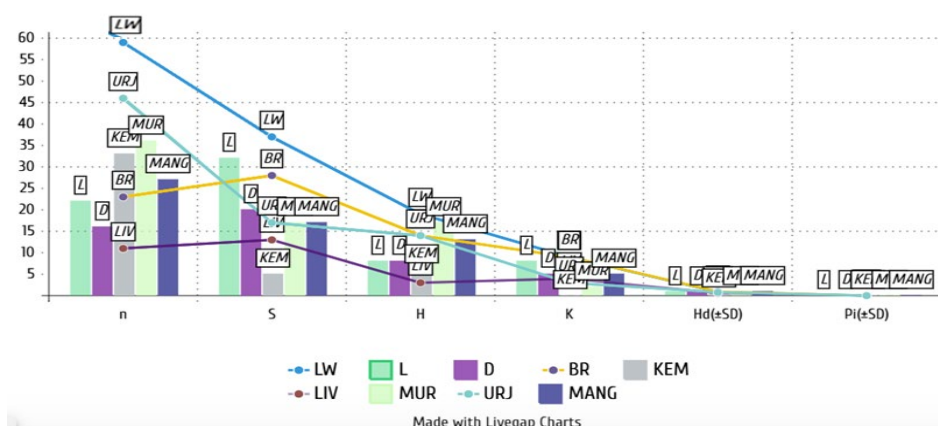


Рис. 3. Показатели генетического разнообразия у исследованных пород домашних свиней: LW – крупная белая; L – ландрас; D – дюрк; BR – брейтовская; KEM – кемеровская; LIV – ливенская; MUR – муромская; URJ – уржумская; MANG – мангалица; n – количество образцов; S – число полиморфных сайтов; K – среднее число нуклеотидных различий; H – число гаплотипов; Hd – гаплотипическое разнообразие; Pi – нуклеотидное разнообразие; SD – стандартное отклонение

Источник: выполнено Н.А. Акопян, Д.И. Гильдиковым, И.Р. Селивановой.

Fig. 3. Genetic diversity indicators in the studied breeds of domestic pigs: LW – large white; L – landrace; D – Duroc; BR – Breitovskaya; KEM – Kemerovo; LIV – Livenskaya; MUR – Muromskaya; URJ – Urzhumskaya; MANG – Mangalitsa; n – number of samples; S – number of polymorphic sites; K – average number of nucleotide differences; H – number of haplotypes; Hd – haplotype diversity; Pi – nucleotide diversity; SD – standard deviation

Source: compiled by N.A. Akopyan, D.I. Gildikov, I.R. Selivanova.

Мутации в митохондриальном геноме привели к накоплению вариативности гаплотипов мтДНК, в то время как разнообразие нуклеотидов в популяциях еще не достигло своего максимума. Эти данные не вступают в противоречие с результатами исследований в этой области [24, 25]. Генетическое разнообразие кемеровской породы свидетельствовало о том, что эта популяция произошла от сравнительно небольшого числа основателей и эволюционировала в условиях отсутствия существенного притока генов извне. Аналогичное генетическое родство особей без значительного влияния потока генов извне было обнаружено и в популяциях муромской и уржумской пород, что указывало на минимальное участие других пород в их формировании.

Заключение

У представителей российских пород свиней идентифицировано три группы гаплотипов мтДНК, что указывает на ограниченное генетическое разнообразие. Существуют факторы риска, которые оказывают влияние, как на свиноматок, так и на условия содержания на фермах, что приводит к снижению репродуктивных показателей свиноматок. Анализ мутаций мтДНК у свиноматок является важным инструментом для установления влияния гаплотипов на созревание ооцитов и прогнозирования выживаемости эмбрионов в организме матери.

Оптимизация функционального состояния митохондрий, направленная на повышение качества ооцитов, представляет собой перспективную стратегию для управления репродуктивными процессами и повышения их эффективности. Поскольку в бесплодии свиноматок часто участвуют множественные факторы, необходимо всестороннее понимание индивидуальных эффектов каждого фактора, связанного с бесплодием и накоплением мутаций мтДНК. Понимание факторов, влияющих на бесплодие, создает перспективы для различных стратегий улучшения качества ооцитов в будущем. Кроме того, исследование гаплотипов мтДНК племенных животных и применение полученных данных для оптимизации селекционных стратегий может значительно повысить предполагаемую племенную ценность особи, что, в свою очередь, обеспечит дальнейшее улучшение определенных популяций домашних животных.

Современные научные исследования предоставляют убедительные доказательства того, что линии эмбриональных стволовых клеток, обладающие идентичной ядерной ДНК, но различающиеся по гаплотипам мтДНК, демонстрируют различные паттерны экспрессии генов в процессе клеточной дифференцировки. Этот феномен указывает на существенную роль митохондриальных генетических вариаций в регуляции эпигенетических процессов и функциональной специфичности клеток, что имеет важные последствия для понимания механизмов клеточного развития и дифференцировки.

Таким образом, можно предположить, что гаплотипы мтДНК влияют на репродуктивную способность свиней и могут использоваться в качестве маркера в дополнение к существующим методам селекции для выявления продуктивных свиней. Следует подчеркнуть, что применяемые методы оценки копийности мтДНК с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) характеризуются инвазивностью, что существенно ограничивает их применимость для анализа функционального состояния митохондрий ооцита. Вследствие этого мы выдвигаем гипотезу о том, что показатели нарушения работы митохондрий в клетках высококачественных яйцеклеток могут быть использованы для прогнозирования результатов вспомогательных репродуктивных технологий в свиноводстве.

Список литературы / References

1. Giuffra E, Kijas JM, Amarger V, Carlborg Ö, Jeon J-T, Andersson L. The origin of the domestic pig: independent domestication and subsequent introgression. *Genetics*. 2000;154(4):1785–1791. doi: 10.1093/genetics/154.4.1785
2. Wu S, Xie J, Zhong T, Shen L, Zhao Y, Chen L, Gan M, Zhang S, Zhu L, Niu L. Genetic polymorphisms in ESR and FSH β genes and their association with litter traits in Large White pigs. *Animal Biotechnology*. 2023;34(9):4713–4720. doi: 10.1080/10495398.2023.2187405 EDN: YOVMNG
3. Tan BG, Gustafsson CM, Falkenberg M. Mechanisms and regulation of human mitochondrial transcription. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25(2):119–132. doi: 10.1038/s41580-023-00661-4 EDN: ADAEEJ
4. Srirattana K, St John JC. Transmission of dysfunctional mitochondrial DNA and its implications for mammalian reproduction. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. 2019;231:75–103. doi: 10.1007/102_2018_3 EDN: OXDUJH
5. Wang Y, Qi JJ, Yin YJ, Jiang H, Zhang J-B, Liang S, Yuan B. Ferulic acid enhances oocyte maturation and the subsequent development of bovine oocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14804. doi: 10.3390/ijms241914804 EDN: WFISIP

6. Ullah F, Rauf W, Khan K, Khan S, Bell KM, de Oliveira VC, Tariq M, Bakhshalizadeh S, Touraine P, Katsanis N, Sinclair A, He S, Tucker EJ, Baig SM, Davis EE. A recessive variant in TFAM causes mtDNA depletion associated with primary ovarian insufficiency, seizures, intellectual disability and hearing loss. *Human Genetics*. 2021;140(12):1733–1751. doi: 10.1007/s00439-021-02380-2 EDN: IQGOZW
7. Dong L, Maoliang R, Li Z, Chen B. The complete mitochondrial genome sequence of Meishan pig (*Sus scrofa*) and a phylogenetic study. *Mitochondrial DNA Part B: Resources*. 2016;1(1):112–113. doi: 10.1080/23802359.2015.1137850
8. May-Panloup P, Boucrot L, Chao de la Barca JM, Desquirit-Dumas V, Ferré-L'Hotellier V, Morinière C, Descamps P, Procaccio V, Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update*. 2016;22(6):725–743. doi: 10.1093/humupd/dmw028
9. Tsai TS, Rajasekar S, St John JC. The relationship between mitochondrial DNA haplotype and the reproductive capacity of domestic pigs (*Sus scrofa domestica*). *BMC Genetics*. 2016;17(1):67. doi: 10.1186/s12863-016-0375-4 EDN: YADHJB
10. Tajima F. Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*. 1989;123(3):585–595. doi: 10.1093/genetics/123.3.585
11. An J, Min KI, Ju YS. Identifying somatic mitochondrial DNA mutations. *Methods in Molecular Biology*. 2022;2493:153–165. doi: 10.1007/978-1-0716-2293-3_10
12. Muro BB, Carnevale RF, Leal DF, Almond GW, Monteiro MS, Poor AP, Schinckel AP, Garbossa CA. The importance of optimal body condition to maximise reproductive health and perinatal outcomes in pigs. *Nutrition Research Reviews*. 2023;36(2):351–371. doi: 10.1017/S0954422422000129
13. Shendakov AI. Assessment of the prolificacy potential in the modern selection of breeding pigs. *Bulletin of Agrarian Science*. 2019;(2):78–81. (In Russ.). doi: 10.15217/ISSN2587-666X.2019.2.77 EDN: PMBAQG
Шендаков А.И. Оценка потенциала многоплодия в современной селекции племенных свиней // Вестник аграрной науки. 2019. № 2 (77). С. 78–81. doi: 10.15217/ISSN2587-666X.2019.2.77 EDN: PMBAQG
14. Pradhan M, Pal A, Samanta AK, Banerjee S, Samanta R. Mutations in cytochrome B gene affect female reproduction of Ghungroo pig. *Theriogenology*. 2018;119:121–130. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.05.015 EDN: YJKPKH
15. Roberts MM, Perkins SD, Anderson BL, Sawyer JT, Brandebourg TD. Characterization of growth performance, pork quality, and body composition in Mangalica pigs. *Foods*. 2023;12(3):554. doi: 10.3390/foods12030554 EDN: WVFKBW
16. Sanchez-Contreras M, Sweetwyne MT, Tsantilas KA, Whitson JA, Campbell MD, Kohn BF, Kim HJ, Hipp MJ, Fredrickson J, Nguyen MM, Hurley JB, Marcinek DJ, Rabinovitch PS, Kennedy SR. The multi-tissue landscape of somatic mtDNA mutations indicates tissue-specific accumulation and removal in aging. *eLife*. 2023;12:e83395. doi: 10.7554/eLife.83395 EDN: KXYZEJ
17. Niu YJ, Zhou W, Nie ZW, Shin KT, Cui XS. Melatonin enhances mitochondrial biogenesis and protects against rotenone-induced mitochondrial deficiency in early porcine embryos. *Journal of Pineal Research*. 2022;68(2): e12627. doi: 10.1111/jpi.12627
18. Kobayashi M, Ito J, Shirasuna K, Iwata H. Comparative analysis of cell-free DNA content in culture medium and mitochondrial DNA copy number in porcine parthenogenetically activated embryos. *The Journal of Reproduction and Development*. 2020;66(6):539–546. doi: 10.1262/jrd.2020-097 EDN: JUOYPT
19. Geng Z, Jin Y, Quan F, Huang S, Shi S, Hu B, Chi Z, Kong I, Zhang M, Yu X. Methoxychlor induces oxidative stress and impairs early embryonic development in pigs. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11:1325406. doi: 10.3389/fcell.2023.1325406 EDN: RPQYLR
20. Zinovieva NA, Gladys EA. Molecular gene diagnostics in pig breeding. In: *Sovremennye dostizheniya i problemy biotekhnologii sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh: materialy Mezhdunarodnoi konferentsii [Modern Achievements and Problems of Biotechnology of Agricultural Animals: Materials of the International Conference]*. Dubrovitsy; 2002:44–45.
21. Zinovieva NA, Gladys EA. Молекулярная генная диагностика в свиноводстве // Современные достижения и проблемы биотехнологии сельскохозяйственных животных: материалы Международной конференции. Дубровицы, 2002. С. 44–45.
22. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1977;74(12):5463–5467. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463 EDN: SPCVCL

22. Larson G, Dobney K, Albarella U, Fang M, Matisoo-Smith E, Robins J, Lowden S, Finlayson H, Brand T, Willerslev E, Rowley-Conwy P, Andersson L, Cooper A. Worldwide phylogeography of wild boar reveals multiple centers of pig domestication. *Science*. 2005;307(5715):1618–1621. doi: 10.1126/science.1106927

23. Liu R-P, He S-Y, Wang J, Wang X-Q, Jin Z-L, Guo H, Wang C-R, Xu Y-N, Kim N-H. BDE-47 induces mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress to inhibit early porcine embryonic development. *Animals (Basel)*. 2023;13(14):2291. doi: 10.3390/ani13142291 EDN: MEJOYY

24. Larson G, Albarella U, Dobney K, Rowley-Conwy P, Schibler J, Tresset A, Vigne JD, Edwards CJ, Schlumbaum A, Dinu A, Balaşescu A, Dolman G, Tagliacozzo A, Manaseryan N, Miracle P, Van Wijngaarden-Bakker L, Masseti M, Bradley DG, Cooper A. Ancient DNA, pig domestication, and the spread of the Neolithic into Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(39):15276–15281. doi: 10.1073/pnas.0703411104 EDN: MIPJFF

25. Ramalho-Santos J, Varum S, Amaral S, Mota PC, Sousa AP, Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Human Reproduction Update*. 2009;15(5):553–572. doi: 10.1093/humupd/dmp016 EDN: NAIEZT

Об авторах:

Акопян Наре Акоповна — кандидат биологических наук, доцент кафедры общей патологии им. В.М. Коропова, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — MBA имени К.И. Скрябина, Российская Федерация, 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; e-mail: parlenare@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3897-6784 SPIN-код: 2597-3654

Гильдилов Дмитрий Иванович — кандидат ветеринарных наук, заведующий кафедрой общей патологии им. В.М. Коропова, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — MBA имени К.И. Скрябина, Российская Федерация, 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; e-mail: gildikovdmiv@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9947-5086 SPIN-код: 5832-3693

Селиванова Ирина Радиевна — кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры общей патологии им. В.М. Коропова, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — MBA имени К.И. Скрябина, Российская Федерация, 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23; e-mail: ira.selivanova78@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8691-8853 SPIN-код: 7812-3549

About authors:

Akopyan Nare Akopovna — Candidate of Biology Science, Associate Professor of the Department of General Pathology n.a. V.M. Koropov, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K.I. Skryabin, 23 Akademika Skryabina St., Moscow, 109472, Russian Federation; e-mail: parlenare@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3897-6784 SPIN-code: 2597-3654

Gildikov Dmitry Ivanovich — Candidate of Veterinary Science, Head of the Department of General Pathology named after V.M. Koropov, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K.I. Skryabin, 23 Akademika Skryabina St., Moscow, 109472, Russian Federation; e-mail: gildikovdmiv@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9947-5086 SPIN-code: 5832-3693

Selivanova Irina Radiyevna — Candidate of Veterinary Science, Associate Professor of the Department of General Pathology named after V.M. Koropov, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K.I. Skryabin, 23 Akademika Skryabina St., Moscow, 109472, Russian Federation; e-mail: ira.selivanova78@mail.ru

ORCID: 0000-0002-8691-8853 SPIN-code: 7812-3549