

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
МИКОЛАЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет ТВШТСБ

Кафедра біотехнології та біоінженерії

Спеціальність 162 – «Біотехнології та біоінженерія»

Ступінь вищої освіти «Магістр»

«Допустити до захисту»

«Рекомендувати до захисту»

Декан _____ Михайло ГИЛЬ

В.о. зав. кафедри _____ Олена КАРАТЄЄВА

« ____ » _____ 2024 р.

« ____ » _____ 2024 р.

БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА *MC4R* ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК
ІЗ ГОСПОДАРСЬКИ ЦІННИМИ ОЗНАКАМИ *SUS SCROFA*
В УМОВАХ ПРОВІДНИХ ПІДПРИЄМСТВ УКРАЇНИ

04.02. – КР. 111-О 24 09 18. 004

Виконавець:

здобувач вищої

освіти II курсу _____ **Олександр КРАМАРЕНКО**

Науковий керівник:

доцентка _____ **Олена КАРАТЄЄВА**

Рецензент:

професор _____ **Михайло ГИЛЬ**

Миколаїв - 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
РЕФЕРАТ	5
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	11
1.1. QTL-гени в свинарстві	11
1.2. Поліморфізм <i>MC4R</i> с.1426 G>A свиней	16
1.3. Зв'язок поліморфізму <i>MC4R</i> с.1426 G>A із відгодівельними і м'ясними якостями свиней	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ, УМОВИ І МЕТОДИКА ВИКОНАННЯ РОБОТИ	29
2.1. Місце та об'єкт дослідження	29
2.2. Методика виконання роботи	31
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	36
3.1. Будова і функції рецептора меланокортину 4 та гена <i>MC4R Sus scrofa</i>	36
3.2. Філогенетичний аналіз амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 свиней та інших ссавців	39
3.3. Нуклеотидна структура mRNA <i>MC4R Sus scrofa</i> та інших ссавців	44
3.4. Генетичний поліморфізм <i>MC4R</i> с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України	46
3.5. Мета-аналіз зв'язку між поліморфізмом <i>MC4R</i> с.1426 G>A та відгодівельними і м'ясними якостями свиней	51

	3
3.6. Економічна частина	57
РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ	60
РОЗДІЛ 5. БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ	64
РОЗДІЛ 6. ОХОРОНА ДОВКІЛЛЯ	68
ВИСНОВКИ	71
ПРОПОЗИЦІЇ	73
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	74

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

<i>MC4R</i>	- ген рецептора меланокортину 4;
<i>MC4R</i> с.1426 G>A	- G→A заміна в положенні 1426 гена рецептора меланокортину 4 <i>Sus scrofa</i> ;
MAS	- маркер-залежна селекція;
QTL	- локуси кількісних ознак;
<i>Mean ± SE</i>	- середнє арифметичне та його статистична помилка;
mRNA	- матрична (інформаційна) РНК;
95% ДІ	- 95% довірчий інтервал;
<i>F_{IS}, F_{IT}, F_{ST}</i>	- F-статистики С.Райта;
<i>h_o, h_e</i>	- фактична та очікувана гетерозиготність;
LW, ББ	- велика біла порода;
LN, Л	- порода ландрас;
UM	- українська м'ясна порода;
LB	- велика чорна порода;
PT, П	- порода п'єтрен;
ALBA	- термінальний крос alba
WL	- уельська порода;
DR, Д	- порода дюррок;
WB	- дикий кабан;
Нар	- гаплотип.

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна (дипломна) робота складається із 73 сторінок, проілюстрована 20 рисунками та 5 таблицями, список використаної літератури містить 52 джерела.

Ключові слова: ген рецептора меланокортину 4, *Sus scrofa*, поліморфізм, маркер-залежна селекція, м'ясні та відгодівельні якості.

Об'єктом дослідження є філогенетичні відносини між ссавцями на підставі структури білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R*, а також можливості використання його у маркер-залежній селекції при формуванні м'ясних та відгодівельних якостей свиней.

Предметом досліджень є поліморфізм білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R* свиней й у інших ссавців.

Метою даної роботи був біоінформаційний аналіз білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R*, а також можливості використання його у маркер-залежній селекції при формуванні м'ясних та відгодівельних якостей свиней.

Для вирішення цієї мети перед нами були поставлені наступні *завдання:*

- охарактеризувати будову і функції рецептора меланокортину 4 свиней та гена *MC4R*;
- провести філогенетичний аналіз амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 свиней та інших ссавців;
- визначити нуклеотидну структуру mRNA гена *MC4R* свиней та інших ссавців;
- проаналізувати рівень генетичного поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України;
- провести мета-аналіз зв'язку поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A із м'ясними та відгодівельними якостями свиней.

Результати роботи та їх новизна:

1. В організмі людини і тварин ген *MC4R* підтримує гомеостаз шляхом регуляції енергетичного балансу і бере участь у механізмах контролю за харчовою поведінкою, тобто, опосередковано впливає на відчуття апетиту і насичення. Вважається, що в результаті мутації в гені *MC4R* відбувається порушення проведення гормонального сигналу лептину. У свиней у цьому гені відмічено однонуклеотидний поліморфізм *MC4R*/SNP с.1426 G>A, який призводить до заміщення аспарагінової кислоти на аспарагін у положенні 298 поліпептидного ланцюга.

2. Філогенетичне NJ-дерево, побудоване на підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців, свідчить про формування трьох груп видів, що мають більш-менш подібну будову цього білка. В першу групу потрапили всі представники бичачих, у другу – вівці та кози, а у третю – свиня, кінь, людина та кроль. При цьому, два останніх види більш подібні між собою, ніж із конем або свинею.

3. При аналізі нуклеотидної структури mRNA гену *MC4R* серед представників родини Suidae (свиневі) було виявлено 13 поліморфних сайтів у порівнянні із референтною послідовністю (NM_214173.1_Sus_scrofa), що разом формувало чотири гаплотипи. Перші три відносилися до *Sus scrofa*, а четвертий – до *Phacochoerus africanus*. Оцінка гаплотипного (генного) різноманіття для аналізованих даних складала $Hd = 0,900 \pm 0,161$, а відповідна оцінка нуклеотидного різноманіття – $\pi = 0,00483 \pm 0,00230$.

4. Було встановлено, що має місце суттєва внутрішньо- та міжпородна мінливість у відношенні прояву поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України. Середня частота алеля G серед тварин великої білої породи в межах досліджених популяцій складала $0,334 \pm 0,042$. Для тварин породи ландрас ця оцінка була майже в 2,5 рази вище ($0,823 \pm 0,079$). І, нарешті, для тварин української м'ясної породи середня частота алеля G складала $0,479 \pm 0,071$. Таким чином, встановлено вірогідну відмінність у відношенні частоти алеля G серед тварин великої білої породи та породи ландрас ($P < 0,001$). Аналогічно, встановлено вірогідну відмінність

у відношенні частоти алеля G серед тварин української м'ясної породи та породи ландрас ($P < 0,01$).

5. Серед 32 досліджених популяцій свиней лише в трьох випадках було встановлено вірогідне відхилення частот генотипів за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A від стану рівноваги за Кастлом-Гарді-Вайнбергом. Для 32 досліджених популяцій свиней оцінка індексу генетичної диференціації (F_{ST}) складала +0,163, що свідчить про високу міжпопуляційну (та, відповідно, і міжвидову) відмінність за частотою генотипів. У межах найбільш представлених порід, відповідна оцінка генетичної диференціації була в 2...3 рази нижче.

6. Отримані результати мета-аналізу свідчать про наявність вірогідної асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та товщиною шпику. Доведено вірогідне переважання за товщиною шпику особин із генотипом AA над особинами з генотипом AG – в середньому на $0,92 \pm 0,19$ мм (із 95 % ДІ: від 0,54 до 1,30 мм). А також вірогідне переважання за товщиною шпику із генотипом AG над особинами з генотипом GG – в середньому на $1,33 \pm 0,59$ мм (із 95 % ДІ: від 0,17 до 2,50 мм). Отже, загальний вигляд має наступна асоціація генотипу та оцінкою товщини шпику свиней: AA > AG > GG.

Ступінь впровадження. Отримані результати було апробовано на VIII-й Міжнародній студентській науковій конференції «Сучасні аспекти та перспективні напрямки розвитку науки» (м. Вінниця, 8 листопада 2024 р.) у вигляді доповіді на тему «Біоінформаційний аналіз білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R Sus scrofa*».

ВСТУП

Актуальність дослідження. За статистичними даними, близько 45 % у світі і 70 % в Україні, з усього виробленого м'яса, займає свинина. Висока продуктивність галузі свинарства досягається цілим комплексом заходів серед яких важливим є удосконалення генетичного потенціалу порід. Визначення генотипу тварини за локусами кількісних ознак (*Quantitative Trait Loci*, QTL) дає можливість передбачати її господарську цінність, генетичний потенціал на рівні ДНК у ранньому віці, і, навіть, ще до народження тварини. Поряд з традиційним методом відбору тварин, селекція за генотипом сприяє швидкому введенню в популяцію свиней бажаних алелів генів з метою підвищення плодючості, продуктивності, стійкості до захворювань і як наслідок, підвищення ефективності виробництва свинини [15].

Серед факторів, що впливають на рентабельність свинокомплексів різних форм власності вагоме місце займає показник приросту живої маси тварин, на який, окрім особливостей технології розведення свиней, раціону харчування, впливають також інтенсивність обміну речовин тварин та пов'язані з ним швидкість росту і відкладення жиру. Незважаючи на тривалу селекцію, спрямовану на вдосконалення порід в цьому напрямку, внутрішньопородна гетерогенність за показниками приросту живої маси у свиней в Україні залишається невивченою. Генотипування за генами, що впливають на швидкість набору маси тіла, дає можливість передбачати цю господарськи цінну ознаку у тварин, на рівні ДНК, ще до їх народження і швидко ввести в популяцію свиней бажаного генотипу з метою підвищення рентабельності виробництва свинини [16].

За сучасних світових тенденцій свинарства актуальним стало створення чистопорідних і гібридних ліній із високим виходом пісного м'яса, зменшеною товщиною спинного сала та конверсії корму. Оптимізувати селекційний процес можна з використанням молекулярно-генетичних

маркерів. Одним із таких маркерів, що впливає на товщину та інтенсивність росту спинного сала, є ген рецептора меланокортину 4 (*MC4R*). Ген *MC4R* розташований на хромосомі 1 свині в ділянці q22–q27. Його алелі характеризуються домінантним успадкуванням та відсутністю іншої фенотипової патології, крім надмірної осаленості. Більшість досліджень виявили чітку кореляцію між різними алельними станами гена *MC4R* та харчовою поведінкою в різних породах свиней. Певні протиріччя виникали здебільшого при гетерозиготності експериментальних тварин, коли вирішальна роль цього гена у регуляції вживання їжі була під питанням. Іншим аспектом залишається недостатня вивченість впливу окремих алельних станів цього гена на формування спинного сала різних порід свиней, що спонукає до подальшого інтенсивного дослідження даної теми [26].

Отже, головною метою даної роботи був біоінформаційний аналіз білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R*, а також можливості використання його у маркер-залежній селекції при формуванні м'ясних та відгодівельних якостей свиней.

Для вирішення цієї мети перед нами були поставлені наступні завдання:

- охарактеризувати будову і функції рецептора меланокортину 4 свиней та гена *MC4R*;
- провести філогенетичний аналіз амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 свиней та інших ссавців;
- визначити нуклеотидну структуру mRNA гена *MC4R* свиней та інших ссавців;
- проаналізувати рівень генетичного поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України;
- провести мета-аналіз зв'язку поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A із м'ясними та відгодівельними якостями свиней.

*Об'єктом дослідження є філогенетичні відносини між ссавцями на підставі структури білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R*, а також можливості використання його у маркер-залежній селекції при формуванні м'ясних та відгодівельних якостей свиней.*

*Предметом досліджень є поліморфізм білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R* свиней й у інших ссавців.*

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. QTL-гени в свинарстві

Швидкий розвиток ринку та пріоритети сучасного покупця пред'являють до виробників свинини підвищені вимоги відносно складу туші в цілому та вмісту пісного м'яса, зокрема. Разом з тим, пряма селекція на м'ясність свиней у сільськогосподарських підприємствах України проводиться не в достатній мірі. Зазвичай, виробники закупають племінних свиней закордонної селекції, в основному порід ландрас і п'єтрэн, для використання їх в системах гібридизації з метою отримання високого виходу м'яса в тушах. Але оцінка даного показника можлива тільки після забою і представляє собою на даний час трудомісткий процес. Також, селекція свиней на підвищення темпів росту та збільшення м'ясності туші традиційними методами ускладнена внаслідок великої варіабельності ознак. У зв'язку з цим пошук і аналіз «корисних» алелів генів, що зумовлюють підвищення відгодівельних та м'ясних якостей свиней, набуває вагомого значення для генетиків-селекціонерів [1].

Інтенсивність розвитку продуктивних ознак сільськогосподарських тварин визначається взаємодією багатьох факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Формування бажаного фенотипу – це реалізація генетичної інформації, тобто алельного стану генів, що визначають певні параметри майбутнього організму. Дослідження поліморфізмів, що можуть бути генетичними маркерами певних ознак продуктивності є необхідним завданням сучасної сільськогосподарської генетики [27].

Введення нових і поліпшення існуючих порід свиней, пристосованих до технологічних умов виробництва, а також отримання високоякісної свинини – одне з основних завдань селекції та генетики. Щоб прискорити процес племінної оцінки тварин, у 1994 році у США та Європі було

запроваджено програму маркер-залежної селекції (MAS). Вона базується на застосуванні генів як маркерів, що асоційовані з господарськи цінними ознаками. Використання у племінній справі тварин-носіїв генів, експресія яких пов'язана з приростом живої маси, дає змогу зменшити затрати виробництва на вирощування тварин [20].

На сучасному етапі, найбільш інформативними маркерами є молекулярно-генетичні системи, що базуються на визначенні поліморфних послідовностей ДНК. Розвиток методів аналізу поліморфізму ДНК з використанням полімеразної ланцюгової реакції відкрив перед дослідниками великі можливості не тільки щодо встановлення фундаментальних закономірностей формування генофонду в процесі спрямованого відбору, а також для вирішення прикладних задач селекції. Відтворення тварин, які несуть бажаний генотип, дозволяє пришвидшити селекційний процес і покращити продуктивні якості племінних тварин. Тому виникає необхідність вивчення племінного ядра свиней. Щоб уникнути небажаної генетичної мінливості тварин необхідним стає контроль її в популяції по частотам генів поліморфних локусів. Таким чином, стає актуальним дослідження стану популяцій, їх динаміки на генетичному рівні, на рівні послідовностей ДНК, що впливають на такі показники продуктивності, як плідність та швидкість приросту живої маси [17].

Відкриття в галузі ДНК-технологій дали можливість для принципово нових підходів у селекції тварин. Один із основних напрямів у цій роботі – пошук та використання ДНК-маркерів, що дозволяють маркувати окремі господарсько-цінні ознаки, виявляти точкові мутації, визначати їх вплив та вести спрямовану селекцію. Дослідження тварин за локусами кількісних ознак (*Quantitative Trait Loci*) дає можливість передбачати господарську цінність тварини на рівні ДНК у ранньому віці, і, навіть, ще до її народження. Метод вивчення потенційних генів господарсько корисних ознак був запропонований генетиками Ротшильдом і Соллером у 1997 році як процедура ідентифікації генів з важливим фенотиповим проявом і можливого

їх використання у програмах генетичного покращення. Поряд з традиційним методом відбору тварин селекція за генотипом сприяє швидкому введенню в популяцію свиней бажаних алелів генів з метою підвищення плодючості, продуктивності, стійкості проти захворювань і як результат, зниження витрат на виробництво свинини [14].

Враховуючи наявність впливу на продуктивність основних генів QTL, оцінка тварин за ними при створенні нових структурних одиниць породи має велике значення, адже тварини нових селекційних досягнень за рахунок підвищеного продуктивного рівня м'ясного напрямку продуктивності відзначаються високим рівнем генетичного потенціалу та підвищеним попитом на них. У подальшому генетичний матеріал нових заводських одиниць поширюється в дочірні племінні господарствах та зумовлює продуктивний рівень тварин у товарних господарствах, що, в свою чергу, відображається на ефективності галузі в цілому. Проте, селекція на м'ясність може супроводжуватися появою небажаних дефектів якості продукції, зниженням багатоплідності маток тощо. Тому, моніторинг племінного свинарства за QTL генами є бажаним, що дає можливість додаткового контролю основних кількісних та якісних ознак продуктивності свиней як нових селекційних досягнень. На сьогоднішній день оцінка свиней за генами QTL у племінних господарствах України не отримала широкого розповсюдження, а тому, оцінка структурних породних одиниць вже існуючих та тих, що створюються, за основними генами QTL має неабияке значення [31].

Молекулярні маркери широко використовуються в популяційній генетиці, та у філогенетичних дослідженнях. ДНК-маркери є третім поколінням генетичних маркерів, їм передували класичні генетичні маркери та білкові маркери. Молекулярний маркер (некодуюча ділянка геному) відповідає гену, різні алелі якого відрізняються на рівні ДНК. Відмінності на рівні ДНК (поліморфізм ДНК) можуть бути виявлені при порівнянні довжини фрагментів, одержаних за допомогою полімеразної ланцюгової реакції

(ПЛР), а також в результаті обробки ДНК ендонуклеазами рестрикції. Саме з ПЛР-маркерів набуло широке впровадження ДНК-маркерів у селекційний процес. Тому що за допомогою молекулярних маркерів можна проводити відбір за генотипом. Важливо, те що на результати фенотипування впливають різні фактори навколишнього середовища, у той час як генотип не залежить від зміни умов середовища. Якщо, відбір ведеться на підставі аналізу фенотипу, то при повному домінуванні неможливо відрізнити домінантні гомозиготи від гетерозигот і, отже, вибрати індивідууми. При використанні ДНК-маркерів можна підібрати відповідні пари і здійснити гібридизацію в поточному поколінні, що значно прискорює, а, головне, удосконалює селекційний процес [4].

На обмін речовин впливають протеїни, що відповідають за ожиріння у свиней, серед яких окремо виділяють *H-FABP* (Heart Fatty AcidBinding Protein), *A-FABP* (Adipocyte Fatty AcidBinding Protein), *LEPR* (Porcine Leptin Receptor), *LEP* (Porcine Leptin) та групу *MCR* (меланокортин рецептори). Гени, що кодують ці білкові молекули відрізняються внутрішньопопуляційним поліморфізмом. Ген *MC4R* кодує рецептор меланокортину 4, що є одним із найвивченіших в родині меланокортин-рецепторів, причому широко експресується в клітинах центральної нервової системи (ЦНС), включаючи ділянки, що відповідають за регуляцію відчуття насичення їжею та енергії гомеостазу. Рецептор меланокортину 4 (*MC4R* або *PRUM*) є важливим у контролі енергетичного балансу, через який опосередковується вплив лептину (*LEP*) на засвоюваність поживних речовин та витрату енергії [16].

З метою прискорення селекційного процесу удосконалення технології племінної роботи у селекції свиней використовують деякі ДНК-маркери, що впливають на м'ясну продуктивність тварин, такі як: ген інсуліноподібного фактора росту-2 (*IGF-2*), ген рецептора меланокортину 4 (*MC4R*), група генів білків, що зв'язують жирні кислоти (*FABP*), ген гіпофізарного транскрипційного фактора-1 (*POU1F1*) та ін. Одним із головних генів, що

визначають рівень розвитку ознак м'ясної продуктивності свиней є ген рецептора меланокортину 4 (*MC4R*). Сьогодні відомі п'ять типів рецепторів меланокортину – *MC1R*, *MC2R*, *MC3R*, *MC4R*, *MC5R*, що кодуються різними генами і виконують різні функції [37].

Поліморфізм Asp298Asn впливає на економічний показник швидкості росту та відгодівельну продуктивність комерційних ліній свиней. Оскільки поліморфізм гена *MC4R* корелює з концентрацією андростенону, скатола та індолу, то можливе використання поліморфізму як молекулярного ДНК-маркера для генетичного відбору з метою зниження рівня запаху кнура у м'ясі та салі свиней дозволить встановити, які алелі та генотипи загалом будуть визначені як бажані у маркерному розведенні гібридних свиней [48].

Встановлено, що ген кандидат чутливості тварин до стресів (*RZR-1*) і ген кандидат типування свиней для селекції на зменшення товщини шпику та покращення м'ясних кондицій (*MC4R*) не відповідають за відтворювальну здатність свиней. В той же час врахування належності ремонтного молодняку свиней як носіїв того чи іншого генотипу за генами *RZR-1* та *MC4R* при формуванні племінного стада свиней породи п'єтрен є необхідним та дієвим заходом, що підвищує кількість успішних опоросів (низький рівень аварійних опоросів, підвищена багатоплідність) у даній популяції, що, відповідно підвищує ключові репродуктивні ознаки на кшталт багатоплідності, кількості молодняку та середньої живої маси гнізда при відлученні у 28 днів. За такого спрямованого відбору варто надавати перевагу ремонтним свинкам, що є безпосередніми носіями гетерозиготного генотипу AGNn, GGNn за відповідними генами *MC4R* та *RZR-1*. При формуванні батьківських пар з метою отримання високого рівня продуктивності за відтворювальними ознаками (багатоплідність понад 8,00 голів) кнури-плідники можуть бути носіями гомозиготного генотипу GGnn за генами *MC4R* та *RZR-1*, що в свою чергу сприятиме одержанню нащадків з підвищеним рівнем м'ясної продуктивності. Встановлено, що для підвищення відтворювальної здатності свиней породи п'єтрен необхідно

проводити відбір ремонтних свинок з врахуванням поліморфізму за генами *RYR-1* та *MC4R* [12].

1.2. Поліморфізм *MC4R* с.1426 G>A свиней

При дослідженні свиней великої білої породи з трьох господарств Київської області за геном рецептора меланокортину 4 *MC4R* було встановлено, що тварини з бажаним генотипом ВВ становлять 0,38, а частота алеля В – 0,59. Таким чином, 38% з обстежених тварин характеризувались генетично детермінованими швидким ростом і відкладенням жиру [14].

При дослідженні свиней породи велика біла в господарстві ДСПГ «Христинівське» УААН усі досліджені тварини мали генотип РР. У тварин ВАТ «Маки» переважав генотип РР із частотою 0,8. Водночас не було виявлено тварин гомозиготних за алелем М, хоча алелі М і Р зустрічалися із частотою 0,47 та 0,53, відповідно. Це свідчить про селекційну роботу в господарстві, спрямовану на відбір тварин, які характеризуються інтенсивним приростом живої маси. У АТ «Агрокомбінат «Калита» переважали свині з генотипами МР та РР із частотою 0,56 і 0,42, відповідно. В генофонді популяції досліджених свиней частіше зустрічалася алель Р із частотою 0,68. У СП ТОВ «Нива Переяславщини» виявлено однакову кількість тварин з генотипами ММ та РМ (0,42), а частоти між алелями М і Р були розподілені 0,47 і 0,53, відповідно. Отже, у досліджених господарствах України спостерігався високий рівень зустрічаємості генотипу РР у свиней породи велика біла, частоти якого коливаються від 0,16 до 1,00 [16].

Встановлено, що частота господарсько корисного алелю Р гену рецептора меланокортину 4 коливалась від 0,50 (у свиноматок протягом 2008..2009 рр.) до 0,70 (у свиноматок протягом 2006...2007 рр.). В результаті досліджень структури популяції великої білої породи за геном *MC4R*, що були проведені протягом 2006–2007 рр. частота господарсько корисної алеломорфи Р склала $0,70 \pm 0,02$. Частота тварин з генотипами МР та РР

склала $0,58 \pm 0,07$ та $0,41 \pm 0,07$, відповідно. За даними досліджень, що були проведені протягом 2008...2009 рр. частота господарсько цінного алелю R гену *MC4R* становила $0,53 \pm 0,06$, частота генотипів MR та RR склала $0,47 \pm 0,03$ і $0,53 \pm 0,04$, відповідно. У досліджених свиноматок частота гетерозиготного генотипу була вищою ($P > 0,001$), а гомозиготного (RR), нижчою ($P > 0,01$) ніж у кнурів і становила $0,60 \pm 0,17$ та $0,20 \pm 0,08$, відповідно. У кнурів частота носіїв гетерозиготного генотипу MR становила $0,05 \pm 0,01$, а гомозиготного RR – $0,55 \pm 0,11$ [17; 19].

У тварин породи ландрас частота бажаного генотипу RR становила $0,07$, гетерозигот (MR) – $0,40$, тварин небажаного генотипу (MM) – $0,53$. У свиноматок великої білої породи частота генотипу MM становить $0,12$, генотипу RR – $0,44$. Експериментально отримана низька частота бажаного генотипу у породі ландрас пов'язана зі специфічністю м'ясного напрямку продуктивності цих тварин і збігається з даними інших дослідників. Наявність сального та комбінованого напрямів продуктивності у породі велика біла пояснює меншу кількість свиноматок з небажаним генотипом (MM) [20].

Встановлено, що за частотами алелів мав місце чіткий розподіл 3:1 між алелем A (~75%) та G (~25%) в популяціях свиней ВБП з АФ «Оржицька», АФ «Україна», АФ «Степне» та в цілому по вибірці. Деяке відхилення від цього співвідношення мало місце у тварин з АФ «Низи» (A – 60 % та G – 40 %) та п/з «Комсомолець» (A – 83 % та G – 17 %). Для більшості досліджених популяцій (АФ «Оржицька», П/З «Комсомолець» та АФ «Степне») було виявлено помірне значення коефіцієнту інбридингу, що свідчило про гетерозиготність окремих особин, у той час як у популяції з АФ «Україна» ($F = +0,152$) спостерігалось підвищення ролі інбридингу, а в АФ «Низи» ($F = 0,000$) була наявна панміксія [26].

При дослідженні свиней породи ландрас різної родинної належності було встановлено, що усі досліджені родини (крім родини Джоса) мали статистично вірогідне відхилення від теоретичного очікуваного згідно закону

Кастла-Гарді-Вайнберга. Переважна більшість особин виявилася або гомозиготними ММ, або гетерозиготними МР. Лише в родині Джос знайдені гомозиготи РР (0,33). Індекс фіксації С. Райта в усіх досліджених родинах виявився негативним. Таким чином, слід зазначити, що родина Джос відрізняється від інших досліджених родин за розподілом генотипів і частотою алелів двох генів. Отже, відсутність серед більшості досліджених особин гомозигот РР може бути пояснена беконним напрямом продуктивності породи. Адже наявність генотипу РР сприяє більшому споживанню корму у його носіїв, відсутності ефекту насиченості і як наслідок – більш швидкому росту, а потім – збільшенню товщини шпику [18].

У популяції свиней великої білої породи АФ «Оржицька» алель G гена рецептора меланокортину 4 *MC4R*, який пов'язують із меншою товщиною підшкірного сала, зустрічався із частотою 0,261. Частота генотипів АА склала 0,500, АG – 0,478 та GG – 0,022. Коефіцієнт фіксації, який характеризує ступінь інбридингу, становив у цій популяції -0,240, що вказує на слабе залучення згаданого поліморфізму гена до штучного відбору [25].

За алелем *MC4R_P* досліджені кнури, які використовувались у стаді ТДВ «Русь», мали однакову цінність за м'ясними якостями, оскільки всі мають доволі високу частоту прояву бажаного генотипу *MC4R_PP* (0,71...0,80) у нащадків [2]. Загалом для свиней української м'ясної породи: частота гетерозиготного генотипу (МР) склала 0,42, а гомозиготних генотипів ММ і РР – 0,27 і 0,31, відповідно, алеля Р – 0,52. Розподіл частот генотипів за геном *MC4R* відповідав очікуваному відповідно до закону Кастла-Гарді-Вайнберга. Це може свідчити про відсутність відбору за відгодівельними якостями в досліджених популяціях [29].

Встановлено, що найвища (0,705) частота алелю G виявлена у популяції тварин (ВБ × Л) × П; дана група тварин характеризувалася також найбільшою частотою гомозиготного генотипу за алелем G (0,500) і вірогідно відрізнялася ($P < 0,05$) за частотою генотипу GG від групи ВБ. У

свиней груп ВБ, ВБ × Л, (ВБ × Л) × П, (ВБ × Л) × (Д × П) частота алелю G була в межах від 0,516 до 0,705, але вірогідної різниці між групами виявлено не було. Це свідчить про направлену селекцію, що ведеться в ПрАТ «Бахмутський Аграрний Союз», на відбір тварин з певними фенотиповими ознаками, за прояв яких в значній мірі відповідає алель А гена рецептора меланокортину 4 *MC4R*. У групах ВБ1, ВБ × Л, (ВБ × Л) × П1 тварин з гомозиготним генотипом за алелем А виявлено не було, у той час як у групах ВБ2, (ВБ × Л) × П2, (ВБ × Л) × (Д × П) частота генотипу АА коливалась в межах від 0,125 до 0,333. Аналіз відповідності отриманих частот генотипів за геном *MC4R* усіх досліджуваних груп свиней з розподілом згідно закону Кастла-Гарді-Вайнберга свідчило про зміщення генетичної рівноваги у бік збільшення гетерозигот. Індекс фіксації для усіх досліджуваних популяцій, окрім групи (ВБ × Л) × П та (ВБ × Л) × П2, мав від'ємне значення, що свідчить про надлишок гетерозигот, що в свою чергу спостерігається при негативному асортативному схрещуванні між не випадково підібраними партнерами, або при селекції на гетерозис [1].

В результаті генетичного тестування тварин великої білої породи основного стада (кнур-плідники, свиноматки) заводського типу «Причорноморський» з поліпшеними м'ясними якостями, що належали СТОВ «Мрія», було встановлено поліморфізм гена рецептора меланокортину 4 *MC4R*, що представлений двома алелями – А та G. Частота алеля А у кнурів-плідників та свиноматок складала, відповідно, 0,625 та 0,667. Результати генотипування молодняку ВБП показали, що найбільша питома вага припадає на гетерозиготний генотип AG (45,45 %), доля бажаного гомозиготного генотипу GG (18,18 %) та гомозиготного генотипу АА (36,37 %) [31].

Для популяційного аналізу гена рецептора меланокортину 4 *MC4R* (SNP с.1426 G>A), що бере участь у контролі м'ясних і відгодівельних якостей свиней, було встановлено, що у всіх порід, крім української степової рябої та миргородської, ген *MC4R* характеризувався поліморфізмом. У

великій білій породі та популяціях місцевих порід переважав алель А, а у решти (м'ясні породи свиней, велика чорна та мейшан) переважав альтернативний алель G, що асоціюється з меншою товщиною шпикую [38].

Ген рецептора меланокортину 4 *MC4R* у тварин порід дюрок та велика біла виявився поліморфним, у той час як у тварин породи ландрас йому властивий мономорфний стан – *MC4R*_GG. Водночас, виявлено певні відмінності щодо частот різних генотипів даного гена у тварин порід дюрок та велика біла. Так, у свиней породи дюрок найбільш розповсюдженим був генотип *MC4R*_AA (0,588), натомість у тварин великої білої породи переважали носії гетерозиготного генотипу (0,500). Найвища частота алеля *MC4R*_A була виявлена у тварин породи дюрок (0,706). За розподілом частот генотипів, згідно з результатами аналізу молекулярної мінливості (AMOVA), усі популяції свиней вірогідно відрізнялися одна від одної ($F_{st} = 0,379$, $P = 0,001$). Тварини великої білої породи характеризуються більш високим генетичним різноманіттям за ефективною кількістю алелів гена *MC4R*, ніж представники інших порід. Для тварин породи дюрок характерне значне переважання очікуваної гетерозиготності над фактичною – що свідчить про дефіцит гетерозигот у популяції. Про це свідчить і високе значення індексу фіксації $F_{is} = 0,433$. Очевидно, це є результатом впливу тиску штучного відбору на популяцію, а саме проведення селекційно-плеємної роботи у стаді. Для тварин породи велика біла значення очікуваної та фактичної гетерозиготності майже однакові з незначним переважанням другої, що обумовлює незначне від'ємне значення індексу фіксації [23].

Популяційно-генетичний аналіз свиней порід велика біла і ландрас у відношенні поліморфізму гена рецептора меланокортину 4 (*MC4R*) показав, що популяція свиней породи ландрас більш насичена алелем G (0,908), у той час як тварини великої білої породи були носіями алелів як А (0,543), так і G (0,457). За частотою генотипів у тварин великої білої породи найчастіше зустрічався генотип AG (0,496), в той час як у свиней породи ландрас – GG (0,824) та майже відсутній генотип AA. Показник фіксаційного індексу -0,003

у потомків плідника UA 064040 породи ландрас свідчив про селективну нейтральність цього локусу, тобто розповсюдження генотипів за цим локусом не відхиляється від теоретично очікуваного за Кастрлом-Гарді-Вайнбергом [8]. У популяції свиней великої білої породи ТОВ «Дружба-Казначейка» ген *MC4R* був поліморфним, за частотою переважали генотипи AA та AG (0,39 та 0,42, відповідно). Алель G гена рецептора меланокортину 4 *MC4R*, що асоціюється з меншою товщиною шкірного сала, зустрічався з частотою 0,40. Вірогідної різниці між очікуваною та фактичною частотою генотипів не виявлено. Індекс фіксації був незначним ($F = 0,129$) [47].

Ген рецептора меланокортину 4 *MC4R* у тварин порід українська м'ясна, дюрок, п'єтрен та велика біла виявився поліморфним, у той час як для тварин породи ландрас йому властивий мономорфний стан – *MC4R_GG*. Водночас виявлено певні відмінності щодо частот різних генотипів цього гена у тварин породи дюрок порівняно з іншими породами. Так, у них найбільш розповсюдженим був генотип *MC4R_AA* (0,588), натомість у тварин української м'ясної та великої білої породи переважали носії гетерозиготного генотипу, частка яких становила 0,526 та 0,500, відповідно. Висока частка гетерозигот була відзначена і серед досліджених тварин породи п'єтрен (0,400). Найвища частота алеля *MC4R_A* була виявлена у тварин породи дюрок (0,706). Тварини порід п'єтрен та українська м'ясна характеризувалися більш високим генетичним різноманіттям за ефективною кількістю алелів гена *MC4R*, ніж представники інших порід. Для тварин породи дюрок характерне значне переважання очікуваної гетерозиготності над фактичною, що свідчить про дефіцит гетерозигот у популяції. Про це свідчить і високе значення індексу фіксації ($F_{is} = 0,433$). Аналогічна ситуація відзначена і щодо генетичної структури вибірки свиней породи п'єтрен, у якій дефіцит гетерозигот становить 0,200. Натомість у популяціях великої білої та української м'ясної порід практично не відзначено відхилення від стану генетичної рівноваги. Очевидно, це є результатом впливу тиску штучного відбору на популяцію, а саме проведення селекційно-плеїмінної

роботи у стаді. Статистично вірогідних відхилень розподілу частот генотипів обох досліджуваних генів від стану генетичної рівноваги Кастла-Гарді-Вайнберга не встановлено [24].

Під час відновлення миргородської породи після епідемії африканської чуми свиней було виявлено значні зміни поліморфізму маркера SNP гена рецептора меланокортину 4 *MC4R*. Частота алеля А знизилася у 2,79 рази, до 26,9% порівняно з 75,0%, що в 3,17 рази перевищувала частоту алеля G до 2019 р. Ці зміни стали результатом вимушеного схрещування миргородської породи з породою п'єстрен, яка має високу частоту гена G (83,0%), на ранньому етапі відновлення породи, щоб запобігти близькоспорідненому схрещуванню. Пропонується надавати перевагу тваринам із генотипом AA під час подальшої роботи, щоб відновити миргородську породу до її початкового стану [50].

1.3. Зв'язок поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A із відгодівельними і м'ясними якостями свиней

Хоча відомості про зв'язки між поліморфізмом *MC4R* і продуктивними показниками свиней носять неоднозначний характер, встановлено досить помітний його вплив на середньодобовий приріст, споживання корму, нарощування м'язів, вміст жиру в туші і довжину туші. У переважній більшості досліджень, виконаних як на чистопородних тваринах і синтетичних лініях свиней, так і на двох-, трьох- і чотирьохпородних кросах мало місце наступне співвідношення генотипів гена рецептора меланокортину 4 *MC4R* по швидкості зростання – AA > GG. За товщиною шпику встановлено залежність AA > GG і AG > GG. У деяких дослідженнях виявлено зворотній зв'язок (AA < GG) або не виявлено будь-якої залежності між генотипами за *MC4R* і рівнем розвитку цієї ознаки. Таким чином, вплив генотипу по гену рецептора меланокортину 4 *MC4R* проявляється по-різному залежно від породної приналежності свиней [37].

Встановлено, що свиноматки з генотипом AA і AG порід ландрас та велика біла переважали за всіма показниками продуктивності тварин з генотипом GG. Так, за показниками живої маси свиноматки породи ландрас переважали на 7 кг гомозиготних тварин, хоча у тварин генотипу AG менший вік. Скоростиглість у гетерозиготних свиноматок становила 198,5 днів, що на 6,21 днів менше, ніж у тварин небажаного генотипу GG. Довжина тулуба у гетерозиготних тварин вірогідно більша ($P < 0,01$) на 0,93 см і становила 157,0 см. Товщина шпику у носіїв алеля А становила 23,5 мм, за цим показником вони переважали гомозиготних тварин на 0,79 мм. Свиноматки великої білої породи з генотипом AA переважали тварин з генотипом AG за показниками скоростиглості на 3,6 днів, за довжиною тулуба – на 1,85 см, за товщиною шпику – на 1,4 мм. Отже, племінним господарствам можна рекомендувати проводити селекцію тварин за геном рецептора меланокортину 4 (*MC4R*) для підвищення м'ясних та відгодівельних показників свиней [20].

Найбільший взаємозв'язок Asp298Asn-поліморфізму гена рецептора меланокортину 4 *MC4R* з товщиною шпику свиней великої білої породи АФ «Оржицька» було виявлено при дослідженні області середини спини. Була показана різниця в цьому показнику між генотипами AA (більший відсоток жиру) і AG (пісніше м'ясо). Однією з причин відсутності вірогідної різниці у груп тварин з різним генотипом за геном *MC4R*, зумовленим поліморфізмом Asp298Asn, може бути гетерогенне походження популяції [25].

Була проведена оцінка генетичного потенціалу свиней за геном рецептора меланокортину 4 *MC4R* і встановлено, що наявність в генотипі алеля А у помісних свиней (ВБ × Л) × П обумовлювала зростання середньодобового приросту на 152,6 г ($P < 0,05$) та валового приросту тварин за період відгодівлі на 13,51 кг ($P < 0,05$), що в свою чергу зумовлювало скорочення віку досягнення живої маси 100 кг на 34 дні ($P < 0,05$). У тварин породи велика біла з генотипом AA було показано зростання

середньодобового приросту на 128 г ($P < 0,05$) та зниження витрат корму на 0,25 кг ($P < 0,05$) порівняно з їхніми аналогами з генотипом AG [1].

Молодняк свиней генотипу *MC4R*_GG мав найменшу товщину шпику та переважав молодняк генотипу *MC4R*_AG на 1,30 мм ($P \geq 0,99$). Перевага молодняку свиней генотипу *MC4R*_GG за товщиною шпику над молодняком генотипу *MC4R*_AA на 2,38 мм ($P \geq 0,999$). В цілому, простежувалася тенденція до переваги за відгодівельними ознаками у молодняку свиней гетерозиготного генотипу *MC4R*_AG. Витрати корму на одиницю приросту найменшими були у молодняку свиней генотипу *MC4R*_GG, які за даним показником мали перевагу над молодняком свиней гетерозиготного генотипу *MC4R*_AG та над молодняком свиней гомозиготного генотипу *MC4R*_AA [31].

Аналіз зв'язку g.1426 G>A поліморфізму гена рецептора меланокортину 4 *MC4R* по узагальненій вибірці виявив статистично достовірні відмінності ($P < 0,05$) за наступними ознаками. Тварини з генотипом (AG) характеризувалися вірогідно більшими середньодобовими приростами порівняно з гомозиготами (AA) із силою впливу зазначеного поліморфізму 11 %. За виходом м'яса свині ВБ породи з генотипом (AA) на 11,54% перевищують гомозигот (GG). У даному випадку генотип гену *MC4R* впливав на 8,9%. Різниця у віці досягнення живої маси 100 кг становила 7,7% між тваринами з генотипом (AA) і гетерозиготами. Сила впливу g.1426G>A поліморфізму гена *MC4R* на цю ознаку дорівнювала 7,1% [27].

Найбільший вплив досліджуваного поліморфізму показано на вік досягнення живої маси 100 кг. Так, для тварин з генотипом GG середній вік досягнення 100 кг становив $170,8 \pm 6,04$, для тварин з генотипом AG – $177,4 \pm 43,65$, для тварин з генотипом AA – $171,9 \pm 27,04$ днів ($P = 0,042$). Вагомим, але не вірогідним виявився вплив поліморфізму гену *MC4R* на показники товщини шпику на рівні 6-7 грудних хребців та середньодобового приросту за період відгодівлі від 3-місячного віку до досягнення живої маси 100 кг. Вірогідну різницю за показником середньодобового приросту живої маси

встановлено між тваринами з генотипом GG та AG ($P < 0,05$). Отримані результати досліджень свідчать про потенційну можливість використання поліморфізму гена рецептора меланокортину 4 *MC4R* (маркер м'ясних та відгодівельних якостей) у селекції свиней великої білої породи на поліпшення полігенно-спадкових ознак зазначеної групи [5].

За геном рецептора меланокортину 4 *MC4R* у породі ландрас генотип GG на 28,4...33,9 % ($P \leq 0,05$) мав нижчі показники товщини шпику, в той час як по великій білій породі навпаки поступався іншим генотипам на 8,9...14,8 % [8].

Молодняк свиней великої білої породи СТОВ «Дружба-Казначіївка» Дніпропетровської області з генотипом GG перевершував однолітків з генотипами AG та AA за віком досягнення живої маси 100 кг на 7,1 ($P < 0,05$) та 2,2 дні ($P > 0,05$), відповідно, за середньодобовим приростом живої маси за період контрольної відгодівлі – на 0,022 ($P < 0,05$) та 0,006 кг ($P > 0,05$, відповідно, за комплексним індексом відгодівельних та м'ясних якостей – на 14,2 ($P < 0,001$) та 16,8 балів ($P < 0,001$), відповідно. Різниця за товщиною шпику на рівні 6...7-го грудних хребців між тваринами зазначених генотипів складала 2,1 ($P < 0,01$) та 3,7 мм ($P < 0,001$), відповідно [42].

Встановлено, що молодняк свиней генотипу AA за геном рецептора меланокортину 4 (*MC4R*) переважав одноліток генотипу AG за показником росту в середньому на 5,62 %, а за відгодівельними якостями – на 3,09 %. Товщина шпику на рівні 6...7 грудних хребців становить різницю на користь молодняку великої білої породи генотипу AG [42].

Встановлено значну різницю між тваринами великої білої породи різних генотипів за геном меланокортинового рецептора 4 (*MC4R_AA*, *MC4R_AG*) за такими показниками: середньодобовий приріст живої маси за період контрольної відгодівлі ($P < 0,01$), вік досягнення живої маси 100 кг ($P < 0,01$), товщина шпику на рівні 6...7 грудних хребців ($P < 0,05$), довжина охолодженої туші ($P < 0,001$), довжина беконної половини охолодженої напівтуші ($P < 0,001$) та селекційний індекс ($P < 0,05$) [41].

Встановлено, що тварини великої білої породи генотипу *MC4R*_AG перевершували однолітків генотипу *MC4R*_AA за відгодівельними та м'ясними якостями в середньому на 5,90 %. Внутрішньопородна диференціація молодняку за коефіцієнтом інтенсивності зниження росту показувала, що різниця між тваринами експериментальних груп за середньодобовим приростом живої маси становить 23,3 г ($P < 0,05$), за віком досягнення живої маси 100 кг – 2,7 дня ($P > 0,05$), за довжиною охолодженої туші – 1,4 мм ($P < 0,05$) [43].

Імунологічно-кастровані свині ірландської селекції в умовах ТОВ НВП «Глобинський свинокомплекс» Полтавської області з мономорфним генотипом *MC4R*_AA переважали некастрованих свиней за віком досягнення живої маси 100 кг (на 9 діб). Аналогічна ситуація спостерігається у свиней 2-ї та 1-ї групи із генотипом *MC4R*_GG з незначною різницею у ADG (+0,010 кг) та AGE100 (+ 8 діб). Різниця у 6 діб за показником AGE100 спостерігалася у свиней 1-ї групи з поліморфним генотипом *MC4R*_AG. Отже ДНК-типування за SNP *MC4R* (с.1426 A>G) виявило їх перспективне використання у маркер-асоційованій селекції. Вперше в Україні було розпочато вивчення розподілення частот та асоціацій зазначених алелів і генотипів серед свиней термінальної лінії Махgro [3].

У результаті оцінки відгодівельних ознак молодняку свиней з різними генотипами за геном рецептора меланокортину 4 було встановлено, що, незалежно від породно-лінійної належності, вища інтенсивність росту, а отже, і менший вік досягнення живої маси 100 кг був притаманний гетерозиготним тваринам *MC4R*_AG. Зокрема, молодняк поєднання (ВБ × Л) × “Махter” живої маси 100 кг досягав за 159,2 діб, що на 8,1 діб ($P < 0,01$) менше аналогічного показника їх ровесників з генотипом *MC4R*_GG. Подібна тенденція встановлена і для молодняку, отриманого в результаті поєднання свиноматок ВБ × Л з кнуром термінальної лінії “Махgroo” – гетерозиготні особини швидше за своїх гомозиготних аналогів досягали живої маси 100 кг на 5,3 діб ($P < 0,05$). Гетерозиготний молодняк усіх

досліджених поєднань характеризувався нижчою конверсією корму. Найнижчі значення даної ознаки було встановлено у молодняку, отриманого від генотипу (ВБ × Л) × “Махgroo” – 2,95 кг [22].

Встановлено, що молодняк свиней великої білої породи в умовах СТОВ «Дружба-Казначейка» Дніпропетровської області генотипу *MC4R*_AG переважав ровесників генотипу *MC4R*_AA за середньодобовим приростом живої маси, віком досягнення живої маси 100 кг, товщиною шпику на рівні 6...7 грудних хребців і довжиною охолодженої туші в середньому на 4,50 %. Різниця між групами за індексом Тайлера Б. дорівнювала 11,82 бала ($P < 0,01$). За середньодобовим приростом живої маси різниця між молодняком свиней різної внутрішньопородної диференціації за індексом «інтенсивність формування» становить 4,69 %, віком досягнення живої маси 100 кг – 3,10 % і довжиною охолодженої туші – 1,23 % [33; 45].

Крім того, використання молодняку свиней генотипу *MC4R*_AG і тварин І групи, у яких індекс «інтенсивність формування» дорівнює $0,996 \pm 0,0126$, забезпечувало одержання додаткової продукції на рівні +2,65...+2,71 % [32].

Встановлено, що тварини генотипу *MC4R*_AG перевищували однолітків генотипу *MC4R*_AA за середньодобовим приростом маси на 5,17 %, за віком досягнення живої маси 100 кг на 2,57 %, за товщиною шпику на рівні 6...7 грудних хребців на 8,33 % та за довжиною охолодженої туші на 1,95 %. За індексом О. Вангена різниця між групами становила 4,13 бала ($P < 0,05$). Отже, використання молодняку генотипу *MC4R*_AG забезпечувало додаткову продукцію на рівні +2,71 % [44].

Аналіз 50 зразків крові тварин, отриманих шляхом схрещування свиноматок великої білої породи з кнурами породи ландрас, показав, що ця група свиней мала достатній рівень поліморфізму для досліджень (індекс інформаційного поліморфізму склав 0,35). Частота розподілу генотипів у локусі *MC4R* / SNP с.1426 G>A склала 0,06 (AA) : 0,58 (GA) : 0,36 (GG). Тип годівлі суттєво впливав на живу масу у віці 4 міс. та середньодобові

прирости експериментальних свиней за період 28...120 днів. Починаючи з віку 6 міс., було зафіксовано значний ефект взаємодії організованих факторів (годівля + генотип). У віці 6 міс. було встановлено значний вплив як генотипу, так і рівня годівлі на товщину шпику. Тварини з генотипом GG, які отримували обмежений раціон, мали значно меншу товщину шпику. У віці 8 місяців різниця в товщині шпику між групою з генотипом GG (обмежений раціон) та генотипом AG (високий рівень годівлі) досягла 12,9 % (2,0 мм). Тварини з генотипом AG показали найгірші результати та найбільшу товщину шпику при обмеженій годівлі, що є важливим для вирощування молодняку для подальшого розмноження. Тому при відборі свиней для подальшого відтворення бажаним є генотип GG [51].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, УМОВИ І МЕТОДИКА ВИКОНАННЯ РОБОТИ

2.1. Місце та об'єкт дослідження

Для філогенетичного аналізу на підставі амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 було використано 16 повних записів послідовностей амінокислот. З них сім відносилися до *Sus scrofa*, один – до африканського бородавочника (*Phacochoerus africanus*), а також ще 8 – до інших видів ссавців (насамперед, сільськогосподарських тварин), та у т.ч. і людина. Всі використані в аналізі послідовності отримано із відкритої бази даних GenBank (табл. 1).

Таблиця 1

Таксони, що було використано для філогенетичного аналізу *Sus scrofa* та інших ссавців на підставі амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4

Таксон	Номер запису в GenBank
<i>Sus scrofa</i>	NP_999338.1_Sus_scrofa; ABY50132.1_Sus_scrofa; ACJ03760.1_Sus_scrofa; HCZ74607.1_Sus_scrofa; AFK25143.1_Sus_scrofa; ABD28176.1_Sus_scrofa; BAA36170.1_Sus_scrofa
<i>Phacochoerus africanus</i>	XP_047625445.1_Phacochoerus_africanus
<i>Bos taurus</i>	NP_776535.1_Bos_taurus
<i>Bos indicus</i>	XP_019842033.1_Bos_indicus
<i>Bubalus bubalis</i>	XP_025129297.1_Bubalus_bubalis
<i>Equus caballus</i>	XP_001489706.1_Equus_caballus
<i>Capra hircus</i>	NP_001272520.1_Capra_hircus
<i>Ovis aries</i>	NP_001119842.1_Ovis_aries
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XP_051707836.1_Oryctolagus_cuniculus
<i>Homo sapiens</i>	NP_005903.2_Homo_sapiens

Використані послідовності зберігалися у форматі FASTA. Надалі їх було піддано процедурі множинного вирівнювання (Multiple Sequence Alignment) на підставі алгоритму ClustalW у програмі MEGA 5.0. Для всіх

вирівняних послідовностей амінокислот рецептора меланокортину 4 було встановлено наявність замін та інсерцій/делецій в різних позиціях.

При побудові філогенетичного дерева, на підставі амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 *Sus scrofa* та інших ссавців, використовувалися два алгоритми, що реалізовано у програмі MEGA 5.0: метод «найближчого сусіда» (*Nearest Neighbor-Joining*) та метод «незваженого парного середнього» (UPGMA).

Для аналізу нуклеотидної будови mRNA меланокортину 4 *Sus scrofa* та інших ссавців використано 11 послідовностей, отриманих з відкритої бази даних GenBank. Пошук послідовностей проводився на підставі алгоритму BLAST (табл. 2).

Таблиця 2

Послідовності, що було використано для аналізу нуклеотидної будови mRNA меланокортину 4 *Sus scrofa* та інших ссавців

Таксон	Номер запису в GenBank
<i>Sus scrofa</i>	NM_214173.1 <i>Sus scrofa</i> ; AB021664.1 <i>Sus scrofa</i> ; JQ828977.1 <i>Sus scrofa</i> ; FJ357500.1 <i>Sus scrofa</i>
<i>Phacochoerus africanus</i>	XM_047769489.1 <i>Phacochoerus africanus</i>
<i>Bos mutus</i>	XM_005903918.2 <i>Bos mutus</i>
<i>Bos indicus</i>	XM_019986474.1 <i>Bos indicus</i>
<i>Camelus ferus</i>	XM_006182784.2 <i>Camelus ferus</i>
<i>Equus caballus</i>	XM_001489656.5 <i>Equus caballus</i>
<i>Capra hircus</i>	NM_001285591.1 <i>Capra hircus</i>
<i>Ovis aries</i>	NM_001126370.3 <i>Ovis aries</i>

Використані послідовності зберігалися у форматі FASTA. Надалі їх було піддано процедурі множинного вирівнювання (Multiple Sequence Alignment) на підставі алгоритму ClustalW у програмі MEGA 5.0.

При проведенні аналізу нуклеотидних послідовностей нами було виявлено точкові заміни (SNP) певних нуклеотидів та побудована відповідна матриця отриманих гаплотипів із використанням програми DnaSP v6.

2.2. Методика виконання роботи

Об'єктом дослідження є філогенетичні відносини між ссавцями на підставі структури білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R*, а також можливості використання його у маркер-залежній селекції при формуванні м'ясних та відгодівельних якостей свиней.

Предметом досліджень був поліморфізм білка рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R* свиней та інших ссавців.

Загальну схему проведених нами досліджень наведено на рис. 1.

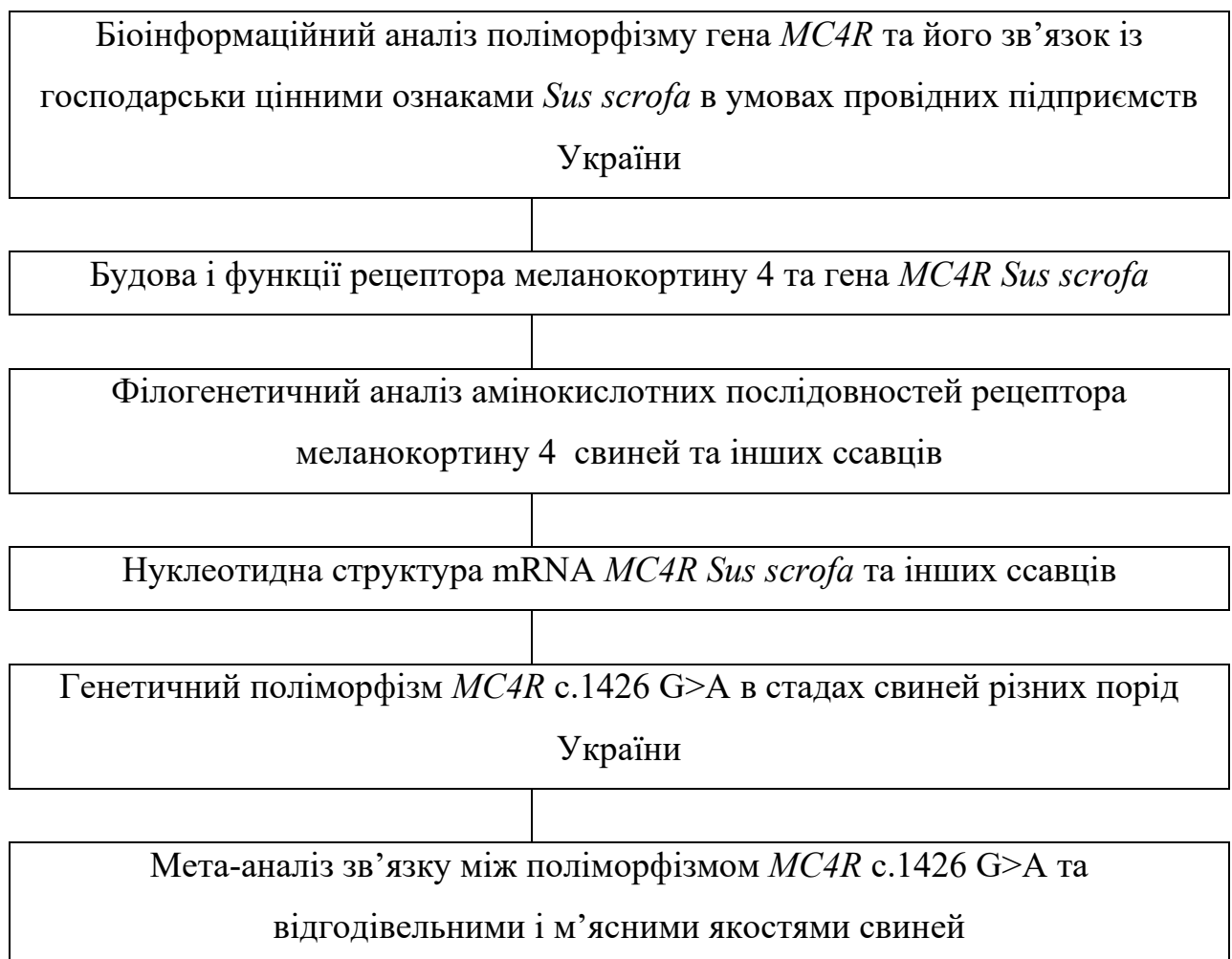


Рис. 1. Загальна схема проведених досліджень

Поліморфізм гена меланокортину 4 свиней *MC4R* с.1426 G>A досліджувався методом ПЛР-ПДРФ [40]. Відбір біоптату проводиться стерильними інструментами. Кров (в об'ємі 5-10 мл) переноситься в пробірки

з 3% розчином ЕДТА (трилон Б) із розрахунку 10:1. Волосяні фолікули відбираються в 1,5 мл пробірки (15...25 волосин, обрізаних 0,5 см від луковиці). Біоптат доставляється в день відбору охолодженим. У подальшому матеріал зберігається при температурі $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Маніпуляції, пов'язані з пробопідготовкою, здійснюються дозаторами перемінних об'ємів (типу «Eppendorf»), з використанням одноразових поліпропіленових пробірок та наконечників с аерозольним бар'єром. Зразки цільної крові, стабілізованої ЕДТА, переносяться в 1,5 мл пробірки та використовувалися для виділення ДНК. В пробірки з волосяними фолікулами вноситься лізуючий розчин, проводиться лізування 20...25 хв. при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, періодично перемішуючи їх на вортексі. Супернатант переноситься в стерильні пробірки. Далі проводиться виділення ДНК з цільної крові та волосяних фолікулів за допомогою сорбенту SiO_2 за однаковою схемою. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) здійснюють в об'ємі 25 мкл на один зразок з розрахунку: 19,8 мкл ПЛР-суміші (деіонізована вода, реакційний буфер з MgCl_2 , суміш дезоксинуклеотид-трифосфатів і прямий та зворотній праймери в концентрації 5 пкМ), 0,2 мкл *Taq*-полімерази та 5 мкл ДНК зразку. ПЛР виконується в термоциклері (Applied Biosystems, GeneAmp2400) за наступними параметрами: початкова денатурація ДНК – $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 хв., послідовні 35 циклів: денатурації $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 с, відпалу праймерів – $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, синтезу $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 с; фінального синтезу $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 хв. Рестрикцію продуктів ПЛР проводять у реакційній суміші із розрахунку 19,8 мкл рестрикційного буферу і 0,2 мкл рестриктази *Taq I* на один зразок. Зразки інкубують протягом 12...16 год. при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для електрофорезу використовують 4% агарозний гель та його забарвлюють 1% розчином бромового етидію. В лунки гелю вносять по 25...35 мкл реакційної суміші. Оцінку розмірів продуктів рестрикції здійснюють по ДНК-маркеру молекулярних мас GeneRuler™ 100bp DNA Ladder Plus, «Fermentas». Електрофорез проводять протягом 30 хв. при напруженні електричного поля 10 В/см, 160V.

Результати ампліфікації і рестрикційного аналізу візуалізують на транслюмінаторі за допомогою УФ-променів (рис. 2).

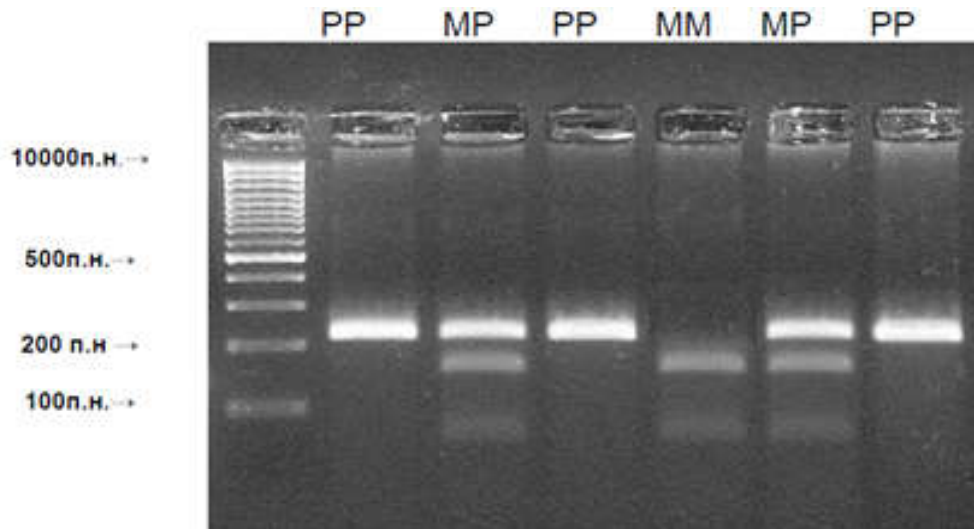


Рис. 2. Електрофореграма продуктів ПЛР-ПДРФ аналізу поліморфізму гену *MC4R* свиней, розділених у 4 % агарозному гелі [16]

Для аналізу поліморфізму за рестриктазою *Taq I* використовують праймери:

MC4R298F: 5'- TACCCTGACCATCTTGATTG-3'

MC4R298R: 5'-ATAGCAACAGATGATCTCTTTG-3' [25].

Однонуклеотидний поліморфізм *MC4R* с.1426 G>A веде до заміни в амінокислотній послідовності в позиції 298 (Asp298Asn). Алель G (Asp298) характеризується рестриктними фрагментами розміром 150 та 70 п.н., алель A (Asn298) – не піддається дії рестриктази і має молекулярну масу 220 п.н. [26].

Під час аналізу генетичного поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у свиней різних порід в межах різних господарств України, використовувалася процедура літературного пошуку на підставі пошукової системи Google Scholar (<https://scholar.google.com.ua/>). Різні типи наукових публікацій (статті, збірники, автореферати дисертації, тощо), що включали певні ключові слова, а саме, «ген меланокортину 4», «*MC4R*», «поліморфізм *MC4R* с.1426 G>A»,

«свині», «м'ясні та відгодівельні якості», включено до вихідної бази даних (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл частот генотипів за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A свиней різних порід України

Порода/ Популяція	n	Генотип			Джерело
		GG	AG	AA	
LW1	46	1	22	23	[25]
LW2	32	7	19	6	[1]
LW3	44	6	21	17	[31]
LW4	20	3	10	7	[23]
LW5	23	4	12	7	[8]
LW6	94	1	49	44	[17]
LW7	16	2	7	7	[17]
LW8	20	0	4	16	[16]
LW9	24	10	10	4	[16]
LW10	41	1	23	17	[16]
LW11	20	0	0	20	[16]
LW12	72	13	26	33	[29]
LW13	60	3	27	30	[32]
LW14	124	24	52	48	[47]
LN1	15	15	0	0	[23]
LN2	27	23	3	1	[8]
LN3	56	20	33	3	[29]
LN4	30	16	12	2	[17]
UM1	21	3	13	5	[29]
UM2	34	5	12	17	[29]
UM3	21	9	10	2	[29]
UM4	19	4	10	5	[22]
PT1	10	3	4	3	[22]
PT2	30	18	12	0	[12]
WL1	55	28	24	3	[29]
WL2	15	0	4	11	[34]
DR	17	3	4	10	[23]
ALBA	27	9	9	9	[29]
WB	11	10	1	0	[29]
(LW×LN)1	105	20	54	31	[3]
(LW×LN)2	50	18	29	3	[51]
(LW×LN)×PT	22	11	9	2	[1]

Вона містила наступну інформацію: порода/породність, назва та розташування господарства, частоти генотипів (AA, AG та GG), характеристики м'ясних та відгодівельних якостей, а саме, вік досягнення 100 кг, середньодобового приросту та товщина шпику на рівні 6...7 грудних хребців (табл. 3).

Для проведення мета-аналізу, нами надалі для кожної породи/популяції свиней були розраховані частоти генотипів (AA, AG, GG) та частоти алелів А та G, відповідно, на підставі методу максимальної правдоподібності. Крім того, було оцінено величини фактичної (h_o) та очікуваної (h_e) гетерозиготності. У якості стандартизованої міри генетичної диференціації між окремими породами/популяціями було використано F-статистики С.Райта [21].

Для проведення мета-аналізу асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та м'ясними і відгодівельними якостями свиней, було використано дані з окремих опублікованих раніше досліджень. Для цього було проведено мета-аналіз для трьох попарних порівнянь між генотипами: AA та AG, AA та GG, AG та GG. У якості міри міжгрупової диференціації при проведенні мета-аналізу використовувалася оцінка стандартизованої середньої відмінності (*SMD* – Standardized Mean Difference) та відповідний 95 % довірчий інтервал. Всі статистичні розрахунки було проведено на ПЕОМ із використанням он-лайн програми MetaMar із вільними доступом (<https://www.meta-mar.com/>).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Будова і функції рецептора меланокортину 4 та гена *MC4R Sus scrofa*

Серед різноманіття описаних сьогодні генів-кандидатів, що впливають на показники м'ясної продуктивності тварин, великий інтерес представляє ген рецептора меланокортина 4 (*MC4R*) (рис. 3). В організмі людини і тварин цей ген відомий як чинник підтримки гомеостазу шляхом регуляції енергетичного балансу. *MC4R* бере участь у механізмах контролю за харчовою поведінкою, тобто опосередковано впливає на відчуття апетиту і насичення. Показано, що мутація в гені рецептора меланокортина 4 призводить до генетично обумовленого ожиріння у людей.

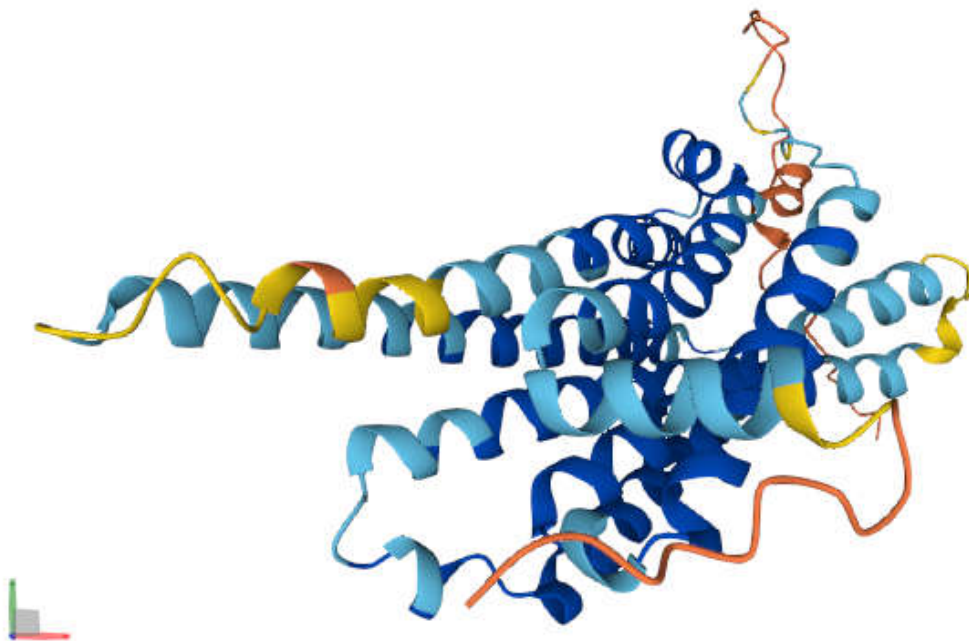


Рис. 3. 3D-модель молекули рецептора меланокортину 4 Sus scrofa [52]

Дослідження мутацій гену *MC4R* у людей і мишей показують, що деякі мутації у високо консервативному регіоні викликають значні зміни у

структурі білка, що відповідно призводить до зміни функціональної активності, та виражається у зміні характеру взаємодії з лігандом [1].

Ген *MC4R* експресується в різних ділянках ЦНС, зокрема в таламусі, гіпоталамусі, стовбурі та корі головного, а також ділянках спинного мозку. Експресія гена *MC4R* кодує другий тип нейрональних меланокортинових рецепторів-4, та представляють собою трансмембранні рецептори, що мають 7 трансмембранних доменів, які пов'язані з G-білками, що розташовані в ядрах гіпоталамуса. Експресія *MC4R* в цих структурах нервової системи свідчить про їх можливу участь в регуляції вегетативних і нейроендокринних функцій. Функціональною особливістю *MC4*-рецептора є контроль маси тіла та регулювання харчової поведінки [37].

Механізми цієї дії до кінця не вивчено, але на підставі наявних літературних даних можна зробити висновок, що деякі особливості даного процесу реалізуються при взаємодії *MC4*-рецепторів з системою лептину. На сьогодні вважається, що в результаті мутації в гені *MC4R* відбувається порушення проведення гормонального сигналу лептину [37].

Жирова тканина відіграє активну роль в регуляції енергетичного гомеостазу організму, діючи як ендокринний орган. Зміни в цьому обміні вважаються важливими для пубертатного переходу до репродуктивної функції. Лептин збільшує секрецію гонадотропних гормонів, що необхідні для ініціації та підтримки нормальної репродуктивної функції. На підставі вище перелічених особливостей, ген *MC4R* може впливати на репродуктивні якості свиней [37].

Ген рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) кодує G-білок, який відіграє важливу роль у контролі енергетичного гомеостазу. У свиней цьому гену властивий одонуклеотидний поліморфізм g.1426 G>A, який призводить до заміщення аспарагінової кислоти на аспарагін у положенні 298 поліпептидного ланцюга (рис. 4).

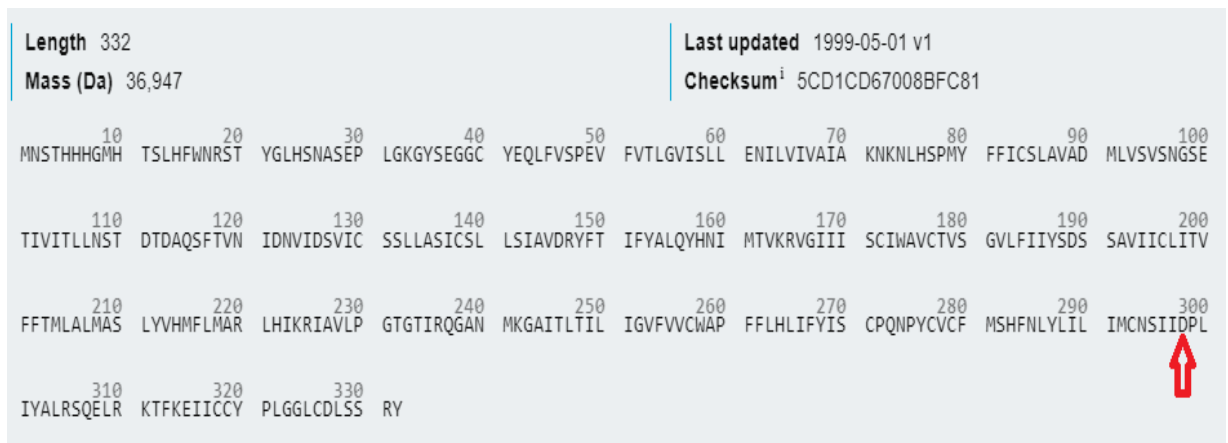


Рис. 4. Послідовність амінокислот рецептора меланокортину 4 *Sus scrofa*. Виділено місце заміни D→N у позиції 298 [52]

Літературні джерела свідчать про вплив цієї мутації на темпи росту свиней і товщину шпику. Однуклеотидна заміна (рис. 5) в сьомому екзоні гену *MC4R* веде до порушення проведення гормонального сигналу лептину через рецептор меланокортину, що безпосередньо впливає на ознаки відгодівельно-м'ясної продуктивності свиней.

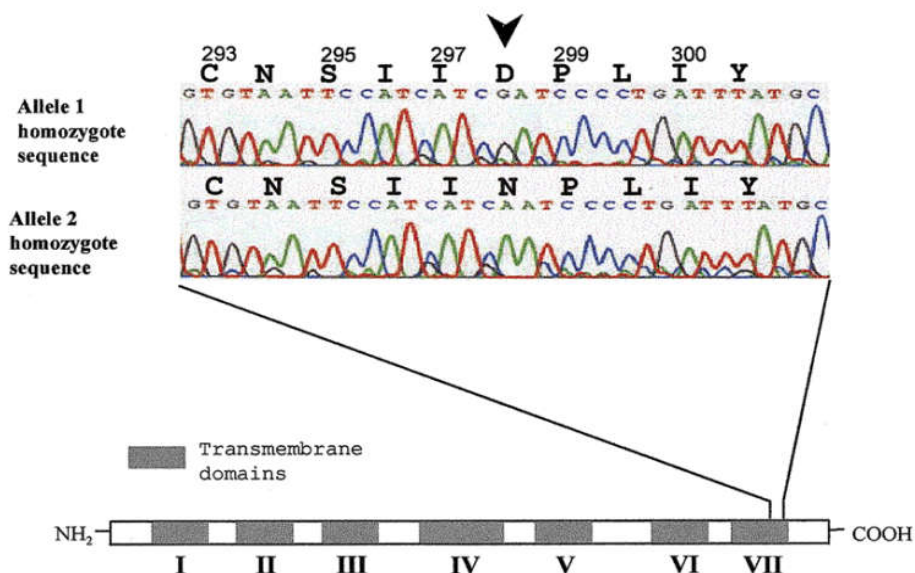


Рис. 5. Місенс-мутація G→A у VII-му трансмембранному домені гена *MC4R*, що призводить до заміни D→N у позиції 298 послідовності амінокислот рецептора меланокортину 4 *Sus scrofa* [46]

Алель А визначає швидке зростання і велику товщину шпику, а алель G відповідає за ефективність зростання і великий відсоток пісного м'яса. Гомозиготні свині з генотипом AA досягають ринкової ваги на три дні швидше, ніж свині гомозиготні за алелю G, проте у свиней з генотипом GG менше сала і відрізняються вони більш високою конверсією корму [46].

3.2. Філогенетичний аналіз амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 свиней та інших ссавців

При аналізі характеру мінливості амінокислотної структури рецептора меланокортину 4 в межах родини Suidae (свиневі) було встановлено наявність декількох замін. Так, мала місце А→Т заміна в позиції 114 амінокислотної послідовності рецептора меланокортину 4 у бородавочника африканського (*Phacochoerus africanus*) у порівнянні із референтною послідовністю *Sus scrofa* (рис. 6). Це є міссенс-мутація аланіна на треонін, що викликана заміною нуклеотида g→a на першому місці у відповідному триплеті.

Species/Abbrv	Δ	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
1. ABD28176.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
2. ABY50132.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
3. ACJ03760.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
4. AFK25143.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
5. BAA36170.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
6. HCZ74607.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
7. NP_999338.1_Sus_scrofa		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	A	Q	S	F	T
8. XP_047625445.1_Phacochoerus_africanus		T	I	V	I	T	L	L	N	S	T	D	T	D	T	Q	S	F	T

Рис. 6. Наявність А→Т заміни в позиції 114 амінокислотної послідовності рецептора меланокортину 4 бородавочника африканського (*Phacochoerus africanus*)

Серед записів амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 в межах *Sus scrofa* було встановлено наявність R→H заміни в позиції 236 (рис. 7). Це заміна аргиніна на гістидин, тобто, двох

амінокислот із позитивно зарядженими бічними групами, що викликана заміною нуклеотида $g \rightarrow a$ на другому місті у відповідному триплеті.

Protein Sequences	
Species/Abbrv	Δ
1. ABD28176.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
2. ABY50132.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
3. ACJ03760.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I H Q G A N M K G
4. AFK25143.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
5. BAA36170.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
6. HCZ74607.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
7. NP_999338.1_Sus_scrofa	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G
8. XP_047625445.1_Phacochoerus_africanus	I K R I A V L P G T G T I R Q G A N M K G

Рис. 7. Наявність R→H заміни в позиції 236 амінокислотної послідовності рецептора меланокортину 4 свині

Нарешті, серед записів амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 в межах *Sus scrofa* було встановлено наявність D→N заміни в позиції 298 (рис. 8). Це заміна аспарагінової кислоти на аспарагін, що викликана заміною нуклеотида $g \rightarrow a$ на першому місті у відповідному триплеті ($gat \rightarrow aat$).

Species/Abbrv		Δ
1. ABD28176.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I D E L I Y	
2. ABY50132.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I N E L I Y	
3. ACJ03760.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I N E L I Y	
4. AFK25143.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I N E L I Y	
5. BAA36170.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I D E L I Y	
6. HCZ74607.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I N E L I Y	
7. NP_999338.1_Sus_scrofa	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I D E L I Y	
8. XP_047625445.1_Phacochoerus_africanus	L I F Y I S C P Q N P Y C V C F M S H F N L Y L I L I M C N S I I D E L I Y	

Рис. 8. Наявність D→N заміни в позиції 298 амінокислотної послідовності рецептора меланокортину 4 свині

При включенні до філогенетичного аналізу амінокислотних послідовностей рецептора меланокортину 4 крім представників родини Suidae (свиневі) ще і інших ссавців (насамперед, свійських тварин, а також людину), було встановлено наявність суттєвих міжвидових відмінностей у

Оскільки ця білкова молекула відноситься до групи рецепторів, що специфічно реагують зміною своєї просторової конформації на приєднання молекули хімічної речовини (тобто, ліганда) або на фізичний стимул (механічний, тепловий, електричний, тощо), конформаційні особливості молекули є дуже важливими для її функціонування.

Крім того, встановлено значну мінливість щодо вмісту окремих амінокислот у будові молекули рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців (рис. 11). Найбільш мінливим виявився вміст у молекулі цього білка таких амінокислот як пролін (Pro), гістидин (His), аланін (Ala) та аспарагінова кислота (Asp).

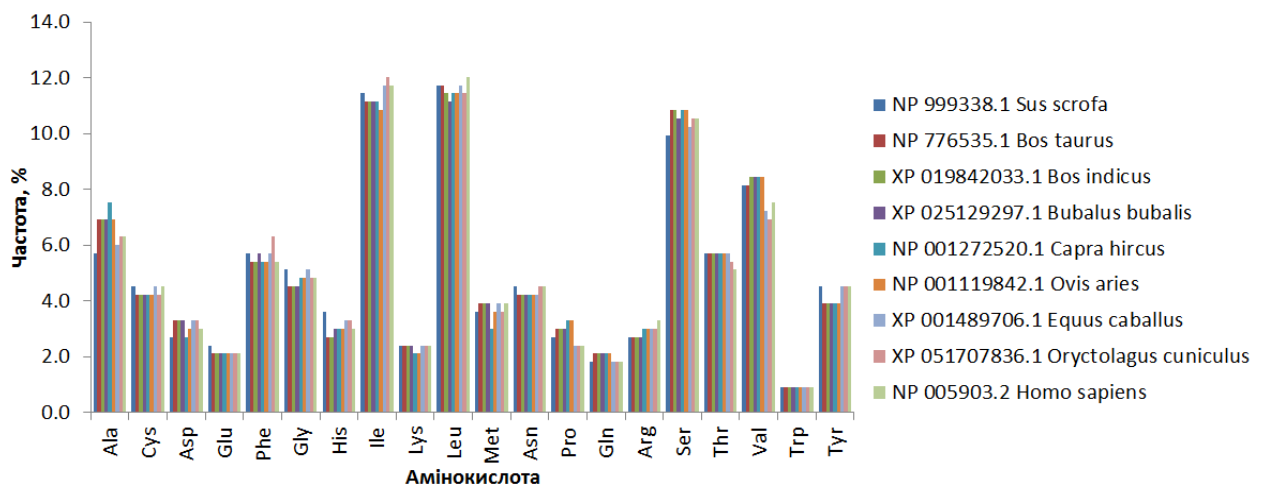


Рис. 11. Міжвидові відмінності вмісту амінокислот в складі послідовності рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців

Філогенетичне NJ-дерево, побудоване на підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців, свідчить про існування трьох груп видів, що мають більш-менш подібну будову цього білка (рис. 12). В першу групу потрапили всі представники бичачих, у другу – вівці та кози, а у третю – свиня, кінь, людина та кріль. При цьому, два останніх види більш подібні між собою, ніж із конем або свинею. Ці ж три групи було встановлено і при побудові філогенетичного UPGMA-дерева на

підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців (рис. 13).

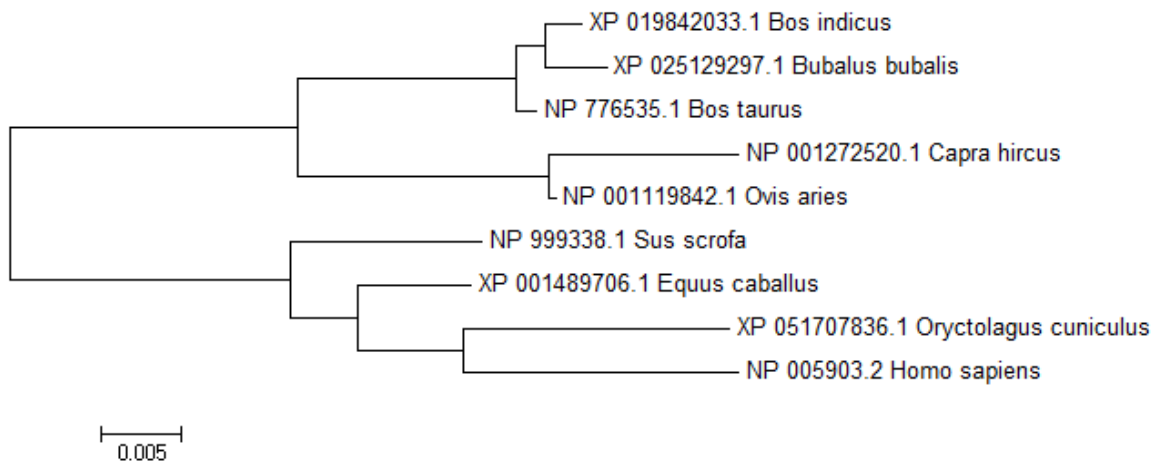


Рис. 12. Філогенетичне NJ-дерево, побудоване на підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців

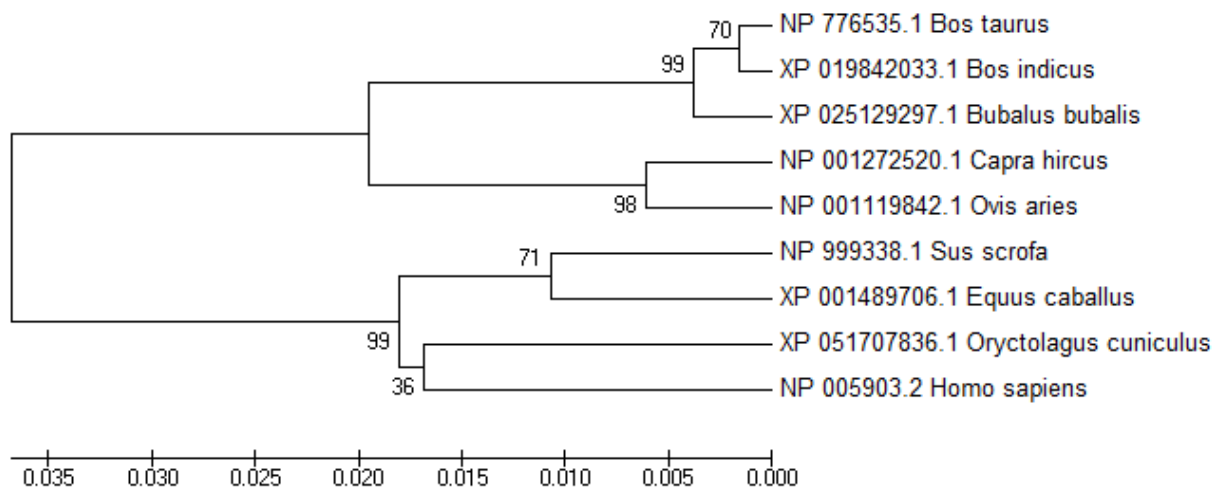


Рис. 13. Філогенетичне UPGMA-дерево, побудоване на підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців

У цілому, будова рецептора меланокортину 4 виявляється більш подібною серед худоби та буйволів, з одного боку, та кози та вівці, з іншого. Найбільший рівень подібності будови рецептора меланокортину 4 свині було відмічено для коня, не залежно від використаного методу побудови філогенетичного дерева.

3.3. Нуклеотидна структура mRNA *MC4R Sus scrofa* та інших ссавців

При аналізі нуклеотидної структури mRNA гену *MC4R* серед представників родини Suidae (свиневі) в позиціях 1304...2421 було встановлено наявність мінливості у відношенні певних сайтів (рис. 14).

[10]
	*	
Нап_1	ACGATGTATGGTT	
Нап_2A..	
Нап_3A....A..	
Нап_4	GTAGC.CGCA.AC	

Рис. 14. Наявність замін нуклеотидів між окремими гаплотипами mRNA *MC4R* в межах родини Suidae

Всього були виявлено 13 поліморфних сайтів у порівнянні із референтною послідовністю (NM_214173.1_*Sus scrofa*), що разом формувало чотири гаплотипи. Перші три відносилися до *Sus scrofa*, а четвертий (Нап_4) - до *Phacochoerus africanus*.

Гаплотипи Нап_1-Нап_3 відрізнялися від референтної послідовності однією (g→a) заміною та двома (g→a, g→a) замінами, відповідно. У той час як Нап_4 відрізнявся від референтної послідовності 11 замінами.

Оцінка гаплотипного (генного) різноманіття для аналізованих даних складала $Hd = 0,900 \pm 0,161$, а відповідна оцінка нуклеотидного різноманіття – $\pi = 0,00483 \pm 0,00230$.

Дерево замін нуклеотидів між окремими гаплотипами mRNA гену *MC4R* в межах родини Suidae має лінійну форму (рис. 15) та відображує відмінність між двома родами (*Sus* та *Phacochoerus*), що було включено до аналізу.

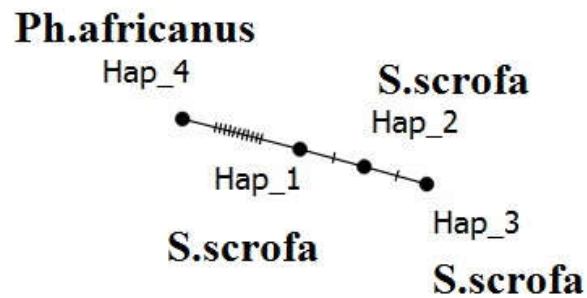


Рис. 15. Дерево замін нуклеотидів між окремими гаплотипами mRNA *MC4R* в межах родини Suidae

Більш складну форму має дерево замін нуклеотидів між окремими гаплотипами mRNA гену *MC4R* між свинями та іншими ссавцями (рис. 16).

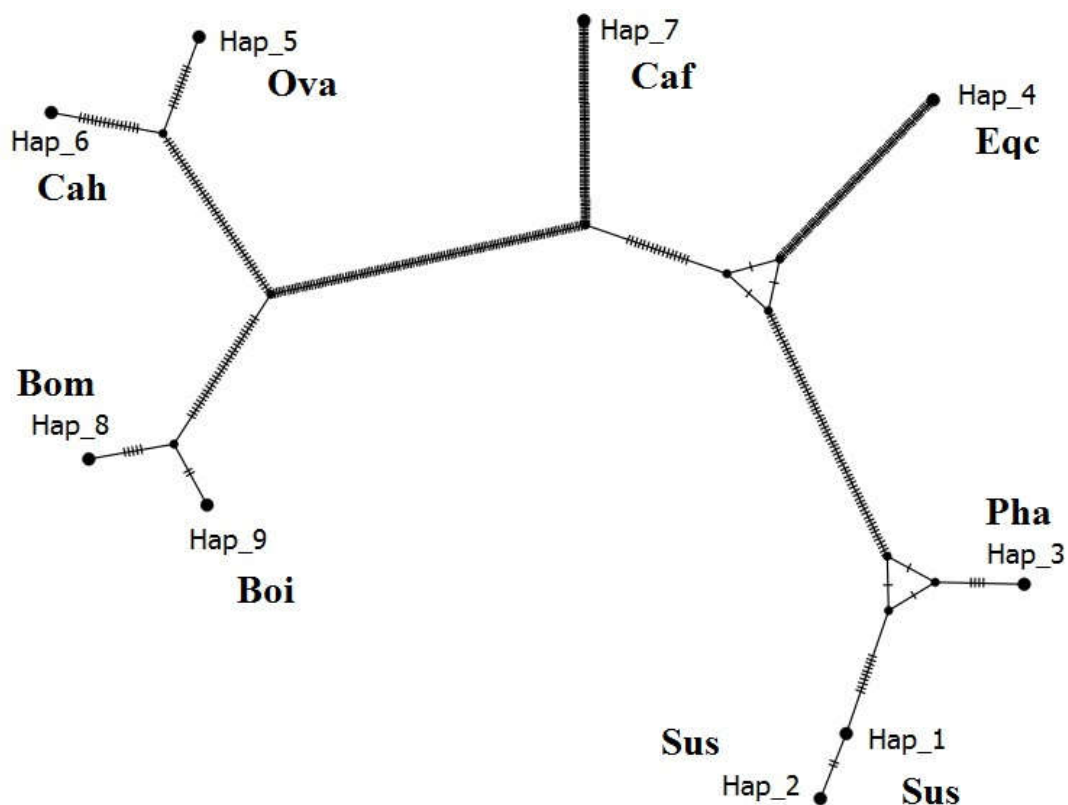


Рис. 16. Дерево замінів нуклеотидів між окремими гаплотипами mRNA *MC4R* між свинями та іншими ссавцями

Найбільш близькими до свиней у відношенні нуклеотидної структури mRNA гену *MC4R* виявилися кінь (*Equus caballus*) та дикий верблюд (*Camelus ferus*). Значно більш суттєві відмінності були встановлено між свинями та представниками роду *Bos* – диким яком (*Bos mutus*) і зебу (*Bos indicus*). А також між свинями та свійською козою (*Capra hircus*) і вівцею (*Ovis aries*).

Отже, філогенетичні взаємовідносини між свинями та іншими ссавцями, отримані на підставі поліморфізму mRNA гену *MC4R*, відповідають результатами біоінформаційного аналізу, проведеного на підставі будови білка рецептора меланокортину 4.

3.4. Генетичний поліморфізм *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України

Було встановлено, що була присутня суттєва внутрішньо- та міжпородна мінливість у відношенні прояву поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України (рис. 17).

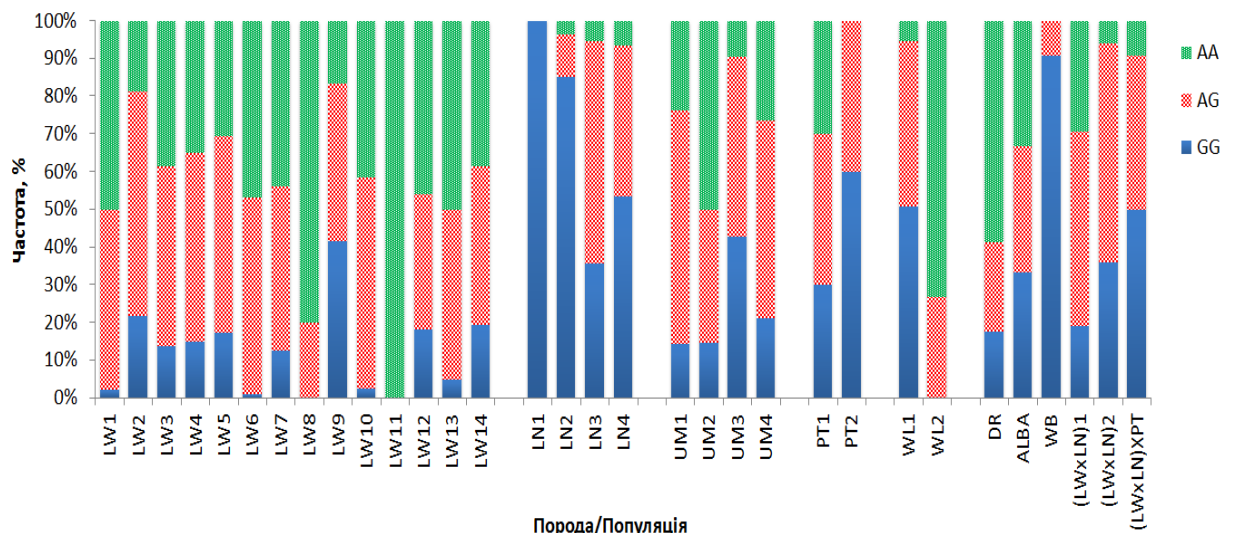


Рис. 17. Розподіл частот генотипів поліморфізму *MC4R* с.1426 *G>A* в стадах свиней різних порід України

Частота генотипу AA варіювала від 0,000 (популяція PT2) до 1,000 (популяція LW11). В середньому, частота генотипу AA складала 0,315. При цьому, серед найбільш досліджених порід свиней середня частота цього генотипу складала: для популяцій великої білої породи – 0,454, для популяцій породи ландрас – 0,039, для популяцій української м'ясної породи – 0,274.

Характерно, що для трьох популяцій, які склалися із помісних тварин (велика біла × ландрас), частота генотипу AA займала проміжне положення між оцінками обох порід (0,149).

Частота генотипу AG варіювала від 0,000 (популяції LW11 та LN1) до 0,594 (популяція LW2). В середньому, частота генотипу AG для всіх досліджених популяцій складала 0,396. При цьому, серед найбільш досліджених порід свиней середня частота цього генотипу складала: для популяцій великої білої породи – 0,424, для популяцій породи ландрас – 0,275, для популяцій української м'ясної породи – 0,494. Навпаки, для трьох популяцій, які склалися із помісних тварин (велика біла × ландрас), частота генотипу AG була вищою за оцінки обох порід (0,501).

Частота генотипу GG варіювала від 0,000 (популяції LW8, LW11, WL2) до 1,000 (популяція LN1). В середньому, частота генотипу GG для всіх досліджених популяцій складала 0,289.

При цьому, серед найбільш досліджених порід свиней середня частота цього генотипу складала: для популяцій великої білої породи – 0,122, для популяцій породи ландрас – 0,686, для популяцій української м'ясної породи – 0,232. Для трьох популяцій, які склалися із помісних тварин (велика біла × ландрас), частота генотипу GG займала проміжне положення між оцінками обох порід (0,350).

Було встановлено, що має місце суттєва внутрішньо- та міжпородна мінливість у відношенні частот алелів А та G гену *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України (рис. 18).

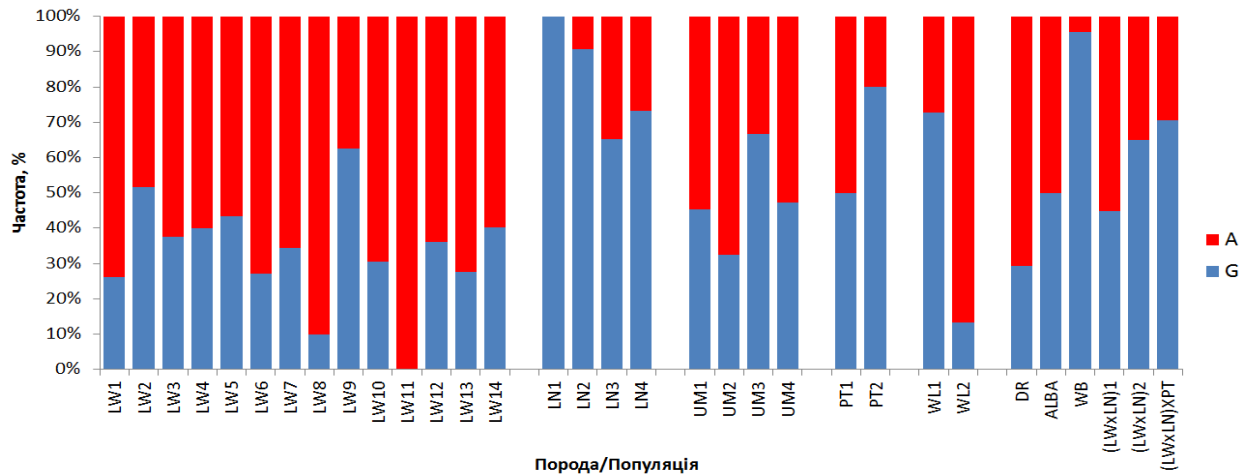


Рис. 18. Розподіл частот алелів А та G поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України

В цілому, для всіх досліджених популяцій середня частота алеля G складала $0,487 \pm 0,043$. Хоча проявляється дуже цікава породно-специфічна тенденція. Середня частота алеля G серед тварин великої білої породи в межах досліджених популяцій складала $0,334 \pm 0,042$. Для тварин породи ландрас ця оцінка була майже в 2,5 рази вище ($0,823 \pm 0,079$). І, нарешті, для тварин української м'ясної породи середня частота алеля G складала $0,479 \pm 0,071$. Таким чином, встановлено вірогідну відмінність у відношенні частоти алеля G серед тварин великої білої породи та породи ландрас ($td = 5,47$; $P < 0,001$). Аналогічно, встановлено вірогідну відмінність у відношенні частоти алеля G серед тварин української м'ясної породи та породи ландрас ($td = 3,24$; $P < 0,01$). Аналогічні породно-специфічні відмінності у відношенні частоти алеля G серед свиней великої білої породи та породи ландрас раніше вже було відмічено в дослідженні [8]. Повний мономорфізм по генотипу GG було відмічено для свиней породи ландрас в дослідженні [24].

Оскільки ген *MC4R* пов'язаний із м'ясними якостями свиней, то це може пояснити таку високу частоту алеля G (що асоціюється саме із

покращеними м'ясними якостями) серед тварин спеціалізованої беконної породи ландрас.

З іншого боку, помісні тварини (велика біла × ландрас), дуже поширені як в Україні, так і у Світі, характеризуються проміжними оцінками частоти алеля G (0,601) на фоні підвищеної частоти зустрічальності гетерозиготних генотипів.

В цілому, оцінки фактичної та очікуваної гетерозиготності більш-менш співпадали в багатьох дослідженнях (рис. 19). Оцінка індексу фіксації (F) в досліджених популяціях свиней України варіювала від -0,324 (популяція LW10) до +0,433 (популяція DR). Серед 32 досліджених популяцій свиней лише в трьох випадках було встановлено вірогідне відхилення частот генотипів за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A від стану рівноваги за Кастлом-Гарді-Вайнбергом. Дану ситуацію було відмічено для популяції LW6, LW10 та LN3. У всіх цих випадках відмічається значне збільшення фактичної гетерозиготності, про що свідчать високі негативні оцінки індексу фіксації (-0,319, -0,324 та -0,298, відповідно).

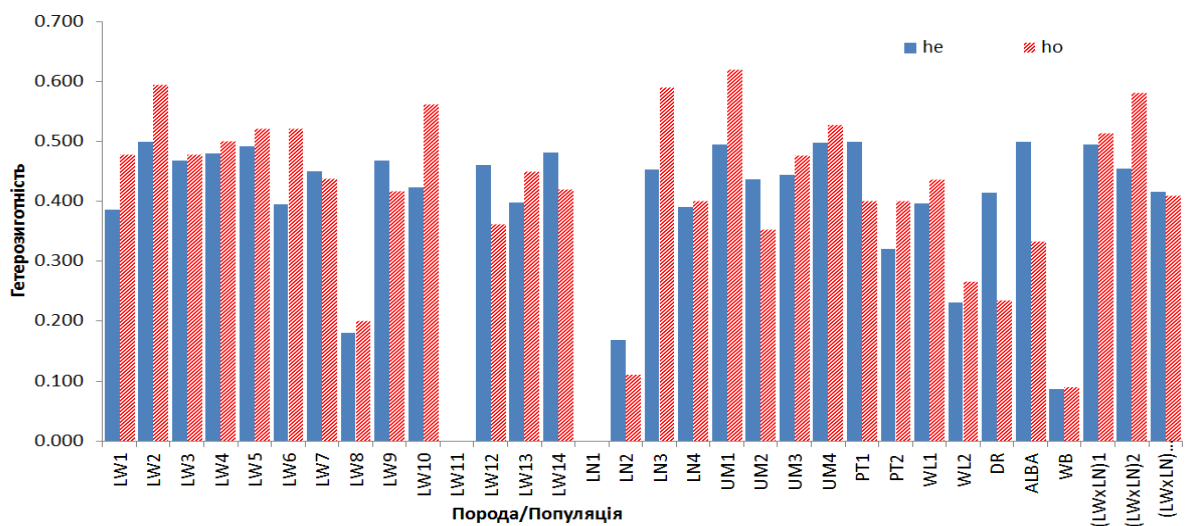


Рис. 19. Оцінки фактичної (*ho*) та очікуваної (*he*) гетерозиготності у відношенні поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A в стадах свиней різних порід України

В цілому, для всіх 32 досліджених популяцій свиней у відношенні поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A було встановлено відносно низьке значення індексу фіксації (-0,051) (табл. 4). В розрізі окремих чисельних порід, для свиней великої білої породи та української м'ясної породи відповідні оцінки індексу фіксації майже не відрізнялися від загальної оцінки (-0,050 та -0,021, відповідно). У той час як для досліджених популяцій свиней породи ландрас спостережувана оцінка індексу фіксації була в три рази вище, ніж загальна оцінка (-0,151).

Таблиця 4

Оцінки F -статистик С.Райта на підставі розподілу частот генотипів за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A при різних критеріях об'єднання популяцій свиней різних порід України

Критерій об'єднання популяцій	F -статистики		
	F_{IS}	F_{IT}	F_{ST}
Для 14-ти популяцій свиней великої білої породи	-0,050	+0,012	+0,058
Для 4-х популяцій свиней породи ландрас	-0,151	-0,045	+0,092
Для 4-х української м'ясної породи	-0,021	+0,046	+0,065
Разом для 32-х популяцій свиней	-0,051	+0,120	+0,163

Що стосується рівня генетичної диференціації за даним поліморфізмом, то, в цілому, для 32 досліджених популяцій свиней оцінка індексу генетичної диференціації (F_{ST}) складала +0,163, що свідчить про високу міжпопуляційну (та, відповідно, і міжвидову) відмінність за частотою генотипів.

У межах найбільш представлених порід, відповідна оцінка генетичної диференціації була в 2...3 рази нижче. Так, серед 14-ти популяцій свиней великої білої породи вона складала +0,058, серед 4-х популяцій свиней породи ландрас вона складала +0,092, і, нарешті, серед 4-х популяцій української м'ясної породи вона складала +0,065.

Отже, свині породи ландрас в різних господарствах України значно відрізнялися між собою у відношенні поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A. Це

дає можливість проведення досліджень щодо маркерно-залежної селекції у відношенні відгодівельних і м'ясних якостей свиней.

3.5. Мета-аналіз зв'язку між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та відгодівельними і м'ясними якостями свиней

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, проведеного на підставі 7 окремих досліджень, свідчать про високу гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 69\%$). Тому нами було використано модель мета-аналізу із випадковими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала -0,01 (із 95 % ДІ: від -0,57 до +0,54) (рис. 20). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

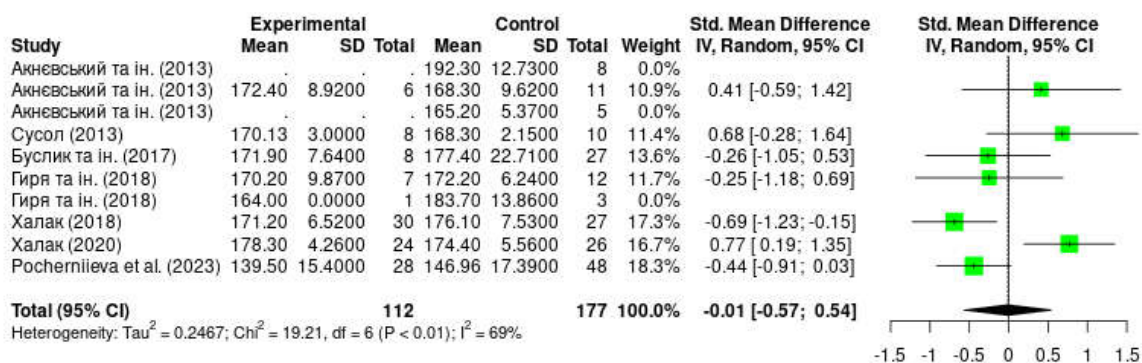


Рис. 20. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, днів

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, проведеного на підставі 6 окремих досліджень, свідчать про невисоку

гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 31\%$). Тому нами було використано модель мета-аналізу із фіксованими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала $-0,35$ (із 95% ДІ: від $-0,78$ до $+0,07$) (рис. 21). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

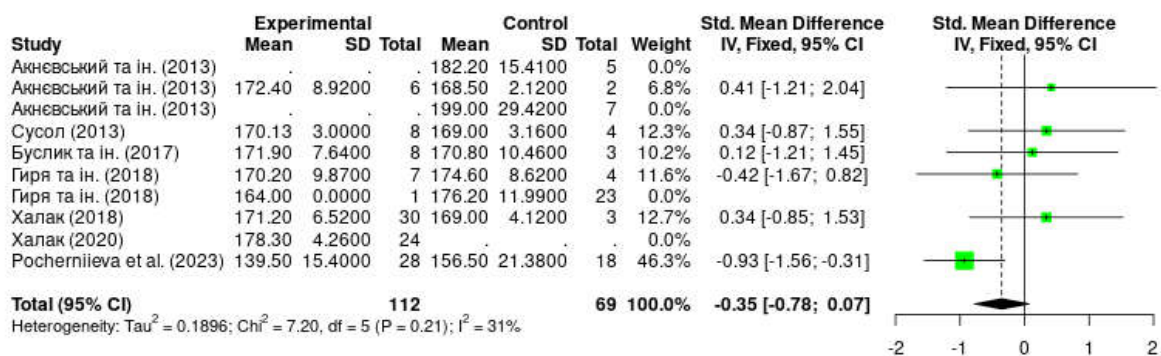


Рис. 21. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 $G>A$ у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, днів

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 $G>A$ у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, проведеного на підставі 9 окремих досліджень, свідчать про невисоку гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 33\%$) (рис. 22).

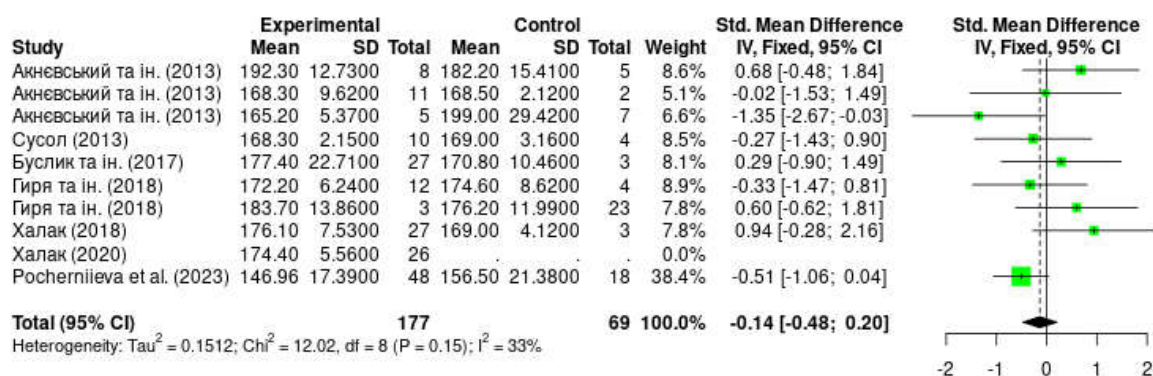


Рис. 22. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні віку досягнення живої маси 100 кг, днів

Тому нами було використано модель мета-аналізу із фіксованими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала -0,14 (із 95 % ДІ: від -0,48 до +0,20) (рис. 22). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

Отже, отримані нами результати мета-аналізу не доводять наявності вірогідної асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та віком досягнення живої маси 100 кг у свиней.

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, проведеного на підставі 6 окремих досліджень, свідчать про дуже високу гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 91\%$). Тому нами було використано модель мета-аналізу із випадковими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала 0,46 (із 95 % ДІ: від -0,71 до +1,63) (рис. 23). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

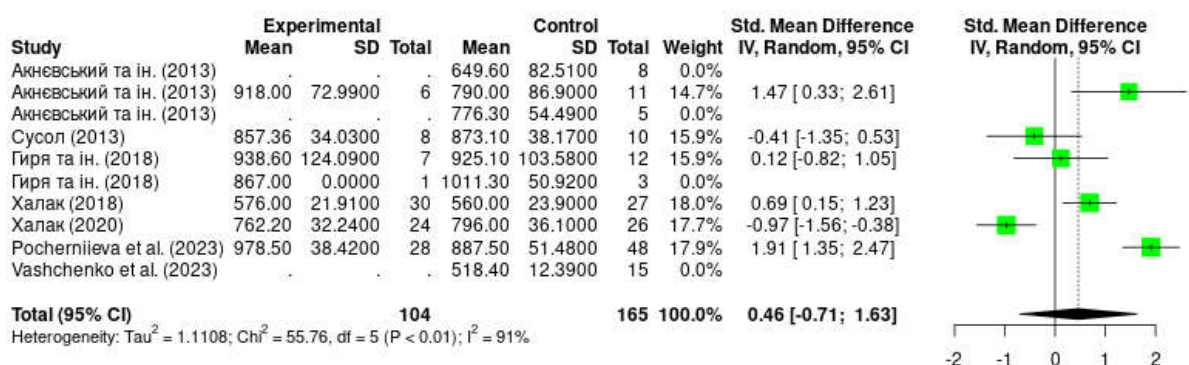


Рис. 23. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, г

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, проведеного на підставі 5 окремих досліджень, свідчать про дуже високу гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 92\%$). Тому нами було використано модель мета-аналізу із випадковими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала 1,07 (із 95 % ДІ: від -1,79 до +3,93) (рис. 24). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

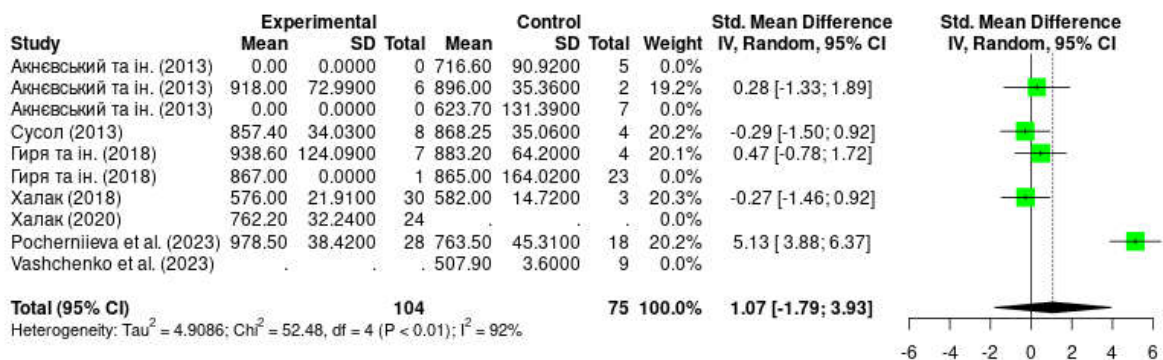


Рис. 24. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, г

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, проведеного на підставі 9 окремих досліджень, свідчать про дуже високу гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 82\%$).

Тому нами було використано модель мета-аналізу із випадковими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала 0,45 (із 95 % ДІ: від -0,47 до +1,37) (рис. 25).

Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

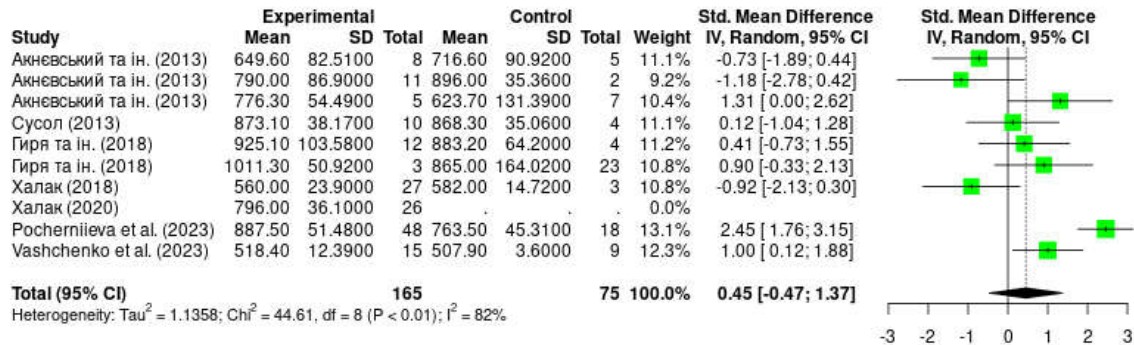


Рис. 25. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні середньодобового приросту, г

Отже, отримані нами результати мета-аналізу не доводять наявності вірогідної асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та середньодобовим приростом.

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні товщини шпику, проведеного на підставі 7 окремих досліджень, свідчать про дуже низьку гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 3\%$) (рис. 26).

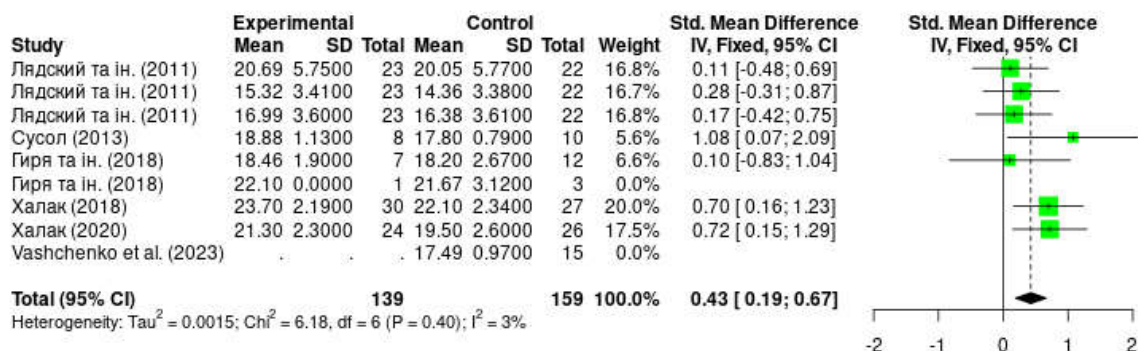


Рис. 26. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та AG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні товщини шпику, мм

Тому нами було використано модель мета-аналізу із фіксованими факторами.

Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала +0,43 (із 95 % ДІ: від +0,19 до +0,67) (рис. 26).

Оскільки нуль не потрапляє в цей інтервал, можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні товщини шпику, проведеного на підставі 7 окремих досліджень, свідчать про високу гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 73\%$). Тому нами було використано модель мета-аналізу із випадковими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала +1,16 (із 95 % ДІ: від -2,09 до +4,41) (рис. 27). Оскільки нуль потрапляє в цей інтервал, не можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

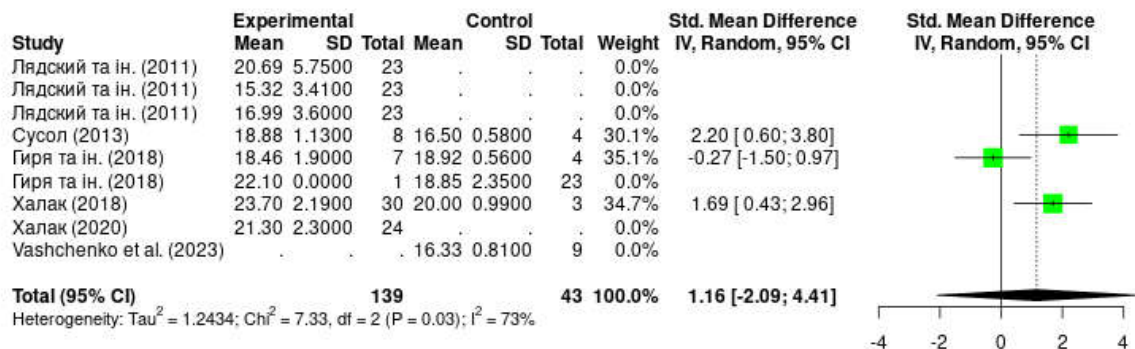


Рис. 27. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AA та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у товщини шпику, мм

Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні товщини шпику, проведеного на підставі 5 окремих досліджень, свідчать про невисоку гетерогенність отриманих в цих дослідженнях групових середніх оцінок ($I^2 = 32\%$). Тому

нами було використано модель мета-аналізу із фіксованими факторами. Загальна оцінка стандартизованої середньої різниці (SMD) склала +0,91 (із 95 % ДІ: від +0,40 до +1,42) (рис. 28). Оскільки нуль не потрапляє в цей інтервал, можна вважати доведеним наявність вірогідних відмінностей між цими двома групами свиней.

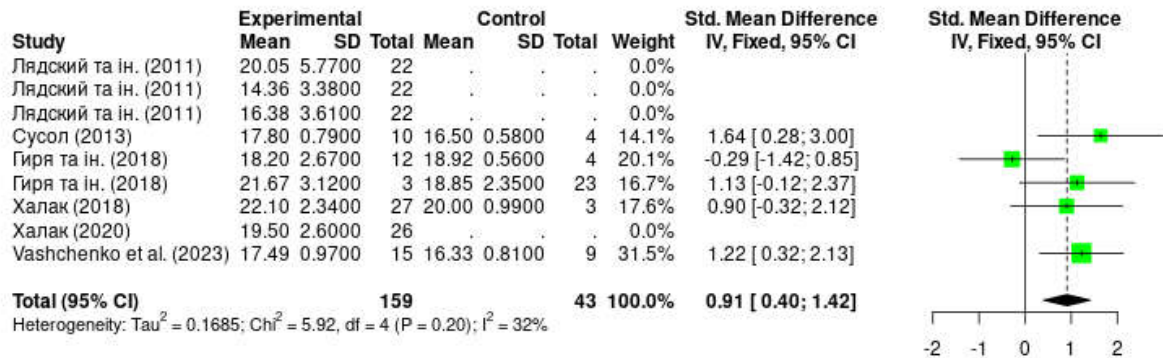


Рис. 28. Результати мета-аналізу різниці між генотипами AG та GG поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A у відношенні товщини шпику, мм

Отже, отримані нами результати мета-аналізу свідчать про наявність вірогідної асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та товщиною шпику. Доведено вірогідне переважання за товщиною шпику особин із генотипом AA над особинами з генотипом AG – в середньому на $0,92 \pm 0,19$ мм (із 95 % ДІ: від 0,54 до 1,30 мм). А також вірогідне переважання за товщиною шпику із генотипом AG над особинами з генотипом GG – в середньому на $1,33 \pm 0,59$ мм (із 95 % ДІ: від 0,17 до 2,50 мм). Отже, загальний вигляд має наступна асоціація між генотипом та оцінкою товщини шпику свиней: AA > AG > GG.

3.6. Економічна частина

Оцінка економічної ефективності проведеного дослідження заснована на результатах аналізу структури генофондів різних порід і порівняльного

аналізу тварин з «бажаними» алелями і генотипами за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A.

Економічна ефективність досліджень, проведених з метою встановлення зв'язку між структурними генами та репродуктивними ознаками тварин, визначалася індексом свиноматок за середнім рівнем розвитку ознак у стаді (табл. 5).

Таблиця 5

Показники економічної ефективності використання типування свиноматок за геном *MC4R* (у розрахунку на одну свиноматку)

Показник	В середньому по стаду	«Бажані» генотипи за геном <i>MC4R</i>	
		<i>MC4R^{AA}</i>	<i>MC4R^{AG}</i>
Багатоплідність, гол.	9,7	10,7	10,4
Собівартість 1 гол. поросят при відлученні, грн	1022,1	926,5	953,3
Кількість реалізованих відлучених поросят, гол.	9,3	10,1	9,9
Ціна реалізації 1 кг живої маси відлучених поросят, грн	200,0	200,0	200,0
Виручка від реалізації поросят, грн	18600	20200	19800
Витрати на генотипування свиноматок, грн / гол.	-	150,0	150,0
Вартість додатково отриманої продукції, грн	-	1450	1050

Всі розрахунки собівартості однієї голови новонародженого поросяти було проведено на підставі визначення вартості утримання свиноматок основного стада протягом одного кормо-дня (52,4 грн). Середня тривалість циклу відтворення у господарствах, де проводилися дослідження, становила

189,2 дня. Виходячи з даних розрахунків, загальна собівартість одного гнізда тоді становила 9914 грн.

Собівартість однієї голови новонародженого поросяти було розраховано як відношення обсягу загальних витрат на середню оцінку багатоплідності. Таким чином, даний розрахунковий показник коливався у межах 926,0...1022,1 грн.

Отже, за інших рівних умов, більш низька собівартість поросяти при народженні зумовлює отримання додаткового прибутку при їх реалізації.

В цілому, впровадження маркер-залежної селекції, спрямованої на підвищення оцінок відтворювальних ознак свиноматок на підставі використання поліморфізму структурних генів, в середньому, може забезпечити отримання додаткової продукції у розмірі 1250 грн у розрахунку на один опорос для однієї свиноматки.

РОЗДІЛ 4

ОХОРОНА ПРАЦІ

В залежності від ступеня токсичності, фізико-хімічних властивостей, шляхів проникнення в організм, санітарні норми встановлюють гранично допустимі концентрації (ГДК) шкідливих речовин в повітрі робочої зони виробничих приміщень, перевищення яких не припустиме. Гранично допустимими концентраціями шкідливих речовин в повітрі робочої зони вважаються такі концентрації, як і при щоденній 8-годинній роботі, але не більше 40 годин на тиждень, що протягом всього робочого стажу не призводять до захворювання працюючого або відхилення в стані здоров'я, та виявляються сучасними засобами дослідження безпосередньо в процесі праці або у віддалені періоди життя нинішнього або наступних поколінь. Робочою зоною вважається простір заввишки 2 м над рівнем підлоги або робочої площини, на якій розташовані місця постійного або тимчасового знаходження працюючих. По ступеню дії на організм людини шкідливі речовини поділяються на чотири класи небезпеки:

- 1 – надзвичайно небезпечні;
- 2 – високо небезпечні;
- 3 – помірно небезпечні;
- 4 – мало небезпечні [6].

Для контролю концентрації шкідливих речовин у повітрі виробничих приміщень та робочих зон використовують наступні методи:

– експрес-метод, що ґрунтується на явищі колориметрії (зміні кольору індикаторного порошку в результаті дії відповідної шкідливої речовини) і дозволяє швидко та з достатньою точністю визначити концентрацію шкідливої речовини безпосередньо у робочій зоні. Для цього використовують газоаналізатори (УГ-2, ГХ-4, СТХ-17, ФОН-1 та ін.);

– лабораторний метод, що полягає у відборі проб повітря з робочої зони і проведенні фізико-хімічного аналізу (хроматографічного,

фотоколориметричного та ін.) у лабораторних умовах; цей метод дозволяє одержати точні результати, однак вимагає значного часу [9].

– метод безперервної автоматичної реєстрації вмісту в повітрі шкідливих хімічних речовин з використанням газоаналізаторів та газосигналізаторів (ФКГЗМ на хлор, «Сирена-2» на аміак, «Фотон» на сірководень, стаціонарні широкого спектра: ЩИТ-2, СПА-1, СТХ-18). Періодичність контролю стану повітряного середовища визначається класом небезпеки шкідливих речовин, їх кількістю, ступенем небезпеки ураження працюючих тощо. Контроль (вимірювання) може відбуватись безперервно, періодично протягом зміни, щоденно, щомісячно і т.ін. Безперервний контроль із сигналізацією (перевищення ГДК) повинен бути забезпечений, якщо в повітря виробничих приміщень можуть потрапити шкідливі речовини з гостроспрямованим механізмом дії [6].

Пил – основний шкідливий фактор на багатьох біотехнологічних, харчових та переробних підприємствах, обумовлений недосконалістю технологічних процесів. Природний пил знаходиться в повітрі в звичайних умовах мешкання людини в межах концентрацій 0,1...0,2 мг/м³; в промислових центрах, де діють великі підприємства, він не буває нижче 0,5 мг/м³, а на робочих місцях запиленість повітря іноді сягає 100 мг/м³. Значення ГДК для нейтрального пилу, не маючого отруйних властивостей, дорівнює 10 мг/м³. Основні фізико-хімічні властивості пилу:

- хімічний склад;
- дисперсність (ступінь подрібнення);
- будова частинок;
- розчинність;
- густина;
- питома поверхня;
- нижня та верхня концентраційні межі вибуховості суміші пилу з повітрям;
- електричні властивості;

– інші [9].

Запиленість повітря можна визначити ваговим, електроіндукційним, фотометричним та іншими методами. Найчастіше використовують ваговий метод. Для цього зважують спеціальний фільтр до і після протягування через нього певного об'єму запиленого повітря, а потім вираховують вагу пилу в міліграмах на кубічний метр повітря. З метою зменшення матеріальних збитків і моральної шкоди від виробничого травматизму на біотехнологічних підприємствах різної форми власності розробляються заходи профілактики, що передбачають конкретні завдання, термін виконання, необхідні ресурси для їх реалізації та способи контролю за їх здійсненням. Заходи по боротьбі з виробничим травматизмом розробляються на підставі їх аналізу конкретних ситуацій та конкретних умов праці і узгоджуються з професійними спілками. Такі заходи, залежно від конкретних умов виробничої діяльності можуть включати як технічні, санітарно-гігієнічні так і організаційні методи та засоби запобігання реалізації небезпечних ситуацій у небажані події. До технічних заходів по забезпеченню безпечних умов праці належить: рівень механізації та автоматизації виробничих процесів, засоби огороження, сигналізації, дистанційне управління, зміна технологічних процесів на більш безпечні, вдосконалення конструктивних характеристик машин, механізмів, вдосконалення колективних та індивідуальних засобів захисту працюючих та ін. До санітарно-гігієнічних заходів залежно від умов діяльності належить: облаштування вентиляційних систем, модернізація штучного і природного освітлення, централізоване питне водопостачання, забезпечення нормальних параметрів повітряного виробничого середовища, заходи по боротьбі з шумом та вібрацією, обладнання зон відпочинку та ін. До організаційних заходів належить: дотримання трудової та технологічної дисципліни, правил та норм з охорони праці, проведення планово-запобіжних ремонтів, рівень кваліфікації штатних працівників, відомчий та громадський контроль за виконанням робіт, відповідне навчання та інструктаж працюючих та ін. У кожному підприємстві щорічно розробляються заходи щодо профілактики

виробничого травматизму й професійних захворювань що включають в колективні договори, забезпечують технічною документацією, джерелами фінансування та матеріальними ресурсами [6].

РОЗДІЛ 5

БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

До потенційно небезпечних біологічних об'єктів належать не лише віруси, бактерії, гриби та паразити, але й агенти, здатні викликати алергічні й токсичні реакції, що спричиняють розвиток різноманітних захворювань. Виділяють більше ніж двадцять груп професій, працівники яких піддаються впливу біологічних небезпек. Зокрема, це працівники медичної сфери, співробітники лабораторій, що працюють із потенційно небезпечними біологічними факторами, робітники сільськогосподарської сфери, що працюють із гіпералергенними, токсичними речовинами, та інші. Біологічні фактори є факторами ризику для працівників багатьох інших професій; це, наприклад, робітники текстильних підприємств, очисних споруд, реставратори, працівники, що працюють із добривами, та інші. Тому наразі обговорюються пропозиції для профілактики та зниження професійних ризиків, що пов'язані з різноманітними біологічними факторами [10].

Існує кілька різних за формою, але схожих за змістом класифікацій джерел біологічної небезпеки. Всесвітньою організацією охорони здоров'я був запропонований варіант класифікації, який рекомендується використовувати лише для лабораторних робіт. На сучасному етапі розвитку суспільства до основних джерел біологічної небезпеки для населення, тварин і навколишнього середовища, надзвичайних ситуацій біолого-соціального характеру віднесено такі: патогенні мікроорганізми, пріони, збудники паразитарних захворювань (викликають небезпечні та особливо небезпечні інфекції, в т.ч. природно-вогнищеві, спонтанні тощо); «нові» патогени, що виникають із непатогенних і патогенних штамів мікроорганізмів у результаті мутагенезу під впливом природних і антропогенних факторів; вражаючі фактори – продукти життєдіяльності мікроорганізмів (токсини, ферменти, біорегулятори білкової природи, суперантигени, мініантитіла) тощо; генетично змінені організми та генетичні конструкції (вірусні вектори,

двоспиральні РНК, онкогени, гени, що кодують білки-токсини); патогени, стійкі до сучасних антимікробних препаратів; екопатогени, які пошкоджують фізичні об'єкти навколишнього середовища [35].

Для забезпечення здорових і безпечних умов праці важливого значення набувають дотримання системи стандартів безпеки праці, суворе ведення технологічних режимів виробництва, виконання рекомендацій, розроблених на основі вивчення та експлуатації існуючих біотехнологічних виробництв, безпечна організація робочих місць і виробництва в цілому, правильна поведінка персоналу, дотримання загальної та особистої гігієни [39].

Відповідно до ступеня відхилення параметрів якості виробничого середовища від діючих нормативних документів та впливу на функціональний стан і здоров'я робітників виділяють три класи умов і характеру праці: I клас – оптимальні умови і характер праці; II клас – допустимі умови, за яких рівень небезпечних і шкідливих виробничих факторів не перевищує встановлених гігієнічних нормативів на робочих місцях; III клас – шкідливі і небезпечні умови і характер праці. У III класі виділяють три ступеня шкідливих і небезпечних умов праці:

- 1 ступінь – умови і характер праці, що викликають функціональні порушення, що при ранньому виявленні та припиненні впливу мають оборотний характер;
- 2 ступінь – умови і характер праці, що викликають стійкі функціональні порушення, зростання захворюваності з тимчасовою втратою працездатності;
- 3 ступінь – умови і характер праці з підвищеною небезпекою розвитку професійних захворювань [49].

Принцип біологічної безпеки – це обмеження поширення або запобігання витоку інфекційного матеріалу з лабораторного середовища, де з ним проводять різні маніпуляції або підтримують у культурі. Метою обмеження поширення є скорочення або повне виключення впливу потенційно небезпечних збудників на персонал лабораторій, третіх осіб і

зовнішнє середовище. В Україні функціонує близько 4 тис. мікробіологічних лабораторій, з них 51 % розміщені в установах і закладах охорони здоров'я, 42,5 % – у відомчих установах, 4,1 % – у науково-дослідних інститутах і 2,4 % – приватні. В цих лабораторіях постійно проводиться робота, пов'язана з виділенням, ідентифікацією, накопиченням, вивченням, утриманням мікроорганізмів різних груп небезпеки. Здійснюється постійна передача цих мікроорганізмів зацікавленим установам як у межах країни, так і за кордон для наукових цілей. З метою діагностики інфекційних захворювань людини утримуються колекції культур мікроорганізмів інфекційних захворювань. Закон України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів» регулює відносини між органами виконавчої влади, виробниками, продавцями (постачальниками), розробниками, дослідниками, науковцями та споживачами генетично модифікованих організмів та продукції, виробленої за технологіями, що передбачають їх розробку, створення, випробування, дослідження, транспортування, імпорт, експорт, розміщення на ринку, вивільнення у навколишнє середовище та використання в Україні із забезпеченням біологічної та генетичної безпеки. Цей закон не застосовується до людини, тканин та окремих клітин у складі людського організму. Слід зазначити, що цим законом встановлено, що робота із генетично модифікованими організмами у замкненій системі (наприклад, науково-дослідній чи науково-навчальній лабораторії) підлягає ліцензуванню. У той же час в Україні наразі не затверджено ліцензійні умови провадження відповідної діяльності [11].

Важливий галузевий документ – Державні санітарні норми і правила «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами». Документ містить: загальні положення, терміни і визначення, вимоги до організації роботи методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): схему ПЛР-лабораторії, перелік необхідної документації,

вимоги до проведення робіт, вимоги до обробки приміщень і знезараження матеріалу, правила роботи в боксах біологічної безпеки при виділенні нуклеїнових кислот, порядок обробки спецодягу при роботі в приміщеннях ПЛР-лабораторії, тощо [28].

РОЗДІЛ 6

ОХОРОНА ДОВКІЛЛЯ

Важливу роль в питаннях захисту і охорони довкілля відіграє екологія, а у сьогоденнішніх умовах економічного розвитку – екологічна біотехнологія та біоекономіка. Особливо проблемними процесами є утилізація агропромислових і побутових відходів, деградація випадкових токсикантів, а також промислових процесів отримання харчових і лікарських речовин, кормів, мінеральної сировини, енергії тощо. У побутових стоках та стоках харчової промисловості навіть у тих, що пройшли біологічне очищення, вміст нітратів і фосфатів достатній для інтенсивного евтрофікування водоймищ і стимулюють зростання фітопланктону, а концентрації забруднюючих речовин перевищують гранично допустимі концентрації (ГДК), встановлені санітарними і рибоохоронними правилами та нормами [36].

Усі біотехнології очищення ґрунту *in situ*, тобто в природних умовах, розшарування нафтошламів, вилуговування металів з бідних руд, обробки твердих відходів передбачають сильне їх зволоження. А в разі використання спеціальних біореакторів процеси обробки ґрунту взагалі відбуваються у водному середовищі. Очищення повітря біологічними методами теж здійснюється із застосуванням води – у біоскруберах, що являють собою різновид біофільтрів для очищення води, або шляхом абсорбції забруднень водою у звичайних скруберах з подальшим очищенням її активним мулом. Отже, біотехнології звільнення ґрунту і повітря від хімічного забруднення зводяться, врешті-решт, до біологічного очищення води. Основним традиційним методом біологічного очищення стічних вод є обробка їх активним мулом в аеротенках [7].

Типова технологічна схема такого очищення води наведена на рис. 29. Стічна вода після ретельного механічного очищення від різноманітного сміття, піску, жиру, інших дисперсних домішок, що осідають чи спливають у

полі земного тяжіння, потрапляє у вузьку (3...11 м), глибоку (4...6 м) і довгу (50...250 м) споруду, де за постійної аерації очищається складним гідробіоценозом – активним мулом.



Рис. 29. Традиційне біологічне очищення води в аеротенку [7]

Після тривалої (6...24 і навіть більше годин) обробки вода надходить у вторинний відстійник, в якому звільняється від активного мулу, а потім потрапляє для так званого третинного фізико-хімічного доочищення (іноді після хлорування) у проміжні водойми (ставки) і, нарешті, у річку. Частина активного мулу, що осідає у вторинному відстійнику, повертають до біологічної очисної споруди – аеротенку. Складну для розв'язання еколого-технологічну проблему створює за такої технології надлишковий мул: його дуже багато і він містить небезпечні віріони, мікроорганізми, яйця гельмінтів тощо, а також іони важких металів, біологічно стійкі, токсичні і навіть мутагенні сполуки [7].

В умовах багатоступеневого біологічного очищення стічних вод в біореакторах кожного ступеня забезпечується утворення специфічних гідробіоценозів, характерних для даного ступеня, з певними концентраціями і фізико-хімічними властивостями органічних і неорганічних речовин, що поступають в кожну споруду, а також з відповідними кисневими умовами для протікання процесу очищення, що забезпечує високу ефективність

очищення стічних вод за впровадженою біотехнологією. В анаеробних біореакторах з іммобілізованими мікроорганізмами знижується ймовірність спухання вільноплаваючого активного мулу, що характерне для аеротенків очисної станції, адже нитчасті бактерії, які спричинюють це явище, добре закріплюються на волокнах і не потрапляють у наступні біореактори, а зниження концентрацій органічних речовин на цих стадіях дозволяє також уникнути токсичного впливу на активний мул в системі анаеробно-аеробних біореакторів. Це забезпечує високу якість очищеної води. Завдяки використанню носіїв з іммобілізованими мікроорганізмами в біореакторах досягається висока окисна потужність, що дозволяє зменшити їх розміри в 5...10 разів порівняно з класичними аеротенками. Компактність біореакторів дає змогу зменшити площу споруд порівняно з класичними спорудами і знизити витрати на їх будівництво [13].

ВИСНОВКИ

1. В організмі людини і тварин ген *MC4R* підтримує гомеостаз шляхом регуляції енергетичного балансу і бере участь у механізмах контролю за харчовою поведінкою, тобто, опосередковано впливає на відчуття апетиту і насичення. Вважається, що в результаті мутації в гені *MC4R* відбувається порушення проведення гормонального сигналу лептину. У свиней у цьому гені відмічено однонуклеотидний поліморфізм *MC4R*/SNP c.1426 G>A, який призводить до заміщення аспарагінової кислоти на аспарагін у положенні 298 поліпептидного ланцюга.

2. Філогенетичне NJ-дерево, побудоване на підставі амінокислотного складу рецептора меланокортину 4 свині та інших ссавців, свідчить про формування трьох груп видів, що мають більш-менш подібну будову цього білка. В першу групу потрапили всі представники бичачих, у другу – вівці та кози, а у третю – свиня, кінь, людина та кріль. При цьому, два останніх види більш подібні між собою, ніж із конем або свинею.

3. При аналізі нуклеотидної структури mRNA гену *MC4R* серед представників родини Suidae (свиневі) було виявлено 13 поліморфних сайтів у порівнянні із референтною послідовністю (NM_214173.1_Sus_scrofa), що разом формувало чотири гаплотипи. Перші три відносилися до *Sus scrofa*, а четвертий – до *Phacochoerus africanus*. Оцінка гаплотипного (генного) різноманіття для аналізованих даних складала $Hd = 0,900 \pm 0,161$, а відповідна оцінка нуклеотидного різноманіття – $\pi = 0,00483 \pm 0,00230$.

4. Було встановлено, що має місце суттєва внутрішньо- та міжпородна мінливість у відношенні прояву поліморфізму *MC4R* c.1426 G>A в стадах свиней різних порід України. Середня частота алеля G серед тварин великої білої породи в межах досліджених популяцій складала $0,334 \pm 0,042$. Для тварин породи ландрас ця оцінка була майже в 2,5 рази вище ($0,823 \pm 0,079$). І, нарешті, для тварин української м'ясної породи середня частота алеля G складала $0,479 \pm 0,071$. Таким чином, встановлено вірогідну відмінність у

відношенні частоти алеля G серед тварин великої білої породи та породи ландрас ($P < 0,001$). Аналогічно, встановлено вірогідну відмінність у відношенні частоти алеля G серед тварин української м'ясної породи та породи ландрас ($P < 0,01$).

5. Серед 32 досліджених популяцій свиней лише в трьох випадках було встановлено вірогідне відхилення частот генотипів за поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A від стану рівноваги за Кастлом-Гарді-Вайнбергом. Для 32 досліджених популяцій свиней оцінка індексу генетичної диференціації (F_{ST}) складала +0,163, що свідчить про високу міжпопуляційну (та, відповідно, і міжвидову) відмінність за частотою генотипів. У межах найбільш представлених порід, відповідна оцінка генетичної диференціації була в 2...3 рази нижче.

6. Отримані результати мета-аналізу свідчать про наявність вірогідної асоціації між поліморфізмом *MC4R* с.1426 G>A та товщиною шпику. Доведено вірогідне переважання за товщиною шпику особин із генотипом AA над особинами з генотипом AG – в середньому на $0,92 \pm 0,19$ мм (із 95 % ДІ: від 0,54 до 1,30 мм). А також вірогідне переважання за товщиною шпику із генотипом AG над особинами з генотипом GG – в середньому на $1,33 \pm 0,59$ мм (із 95 % ДІ: від 0,17 до 2,50 мм). Отже, загальний вигляд має наступна асоціація між генотипом та оцінкою товщини шпику свиней: AA > AG > GG.

ПРОПОЗИЦІЇ

На підставі отриманих результатів можна сформулювати наступні пропозиції фахівцям-селекціонерам різних господарств України галузі свинарства:

- запровадження маркер-залежної селекції на підставі генетичного поліморфізму *MC4R* с.1426 G>A дає можливість формуванню продуктивних ознак *Sus scrofa*;
- можна вважати доведеним наявність вірогідного переважання за товщиною шпику особин із генотипом AA над особинами з генотипом AG, а тварин із генотипом AG над особинами з генотипом GG.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акнєвський Ю. П., Буслик Т. В., Гришина Л. П., Балацький, В. М. Вплив поліморфізму гену рецептора меланокортину-4 на відгодівельні та м'ясні якості помісних, гібридних і чистопорідних свиней великої білої породи. *Свинарство*. 2013. Вип. 63. С. 28-37.
2. Бодряшова К. В., Маковська Н. В., Бірюкова О. Д., Сидоренко О. В. Оцінка кнурів-плідників великої білої породи. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2012. Т. 10. № 2. С. 208-213.
3. Будаква Є. О., Баньковська І. Б., Почерняєв К. Ф., Зінов'єв С. Г. Використання маркерної селекції у вихідних породах свиней за показниками генетичної мінливості їх гібридних нащадків. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: «Тваринництво»*. 2023. Вип. 4. С. 8-14.
4. Будаква Є., Почерняєв К., Зінов'єв С., Повод М. Визначення наявності поліморфізму днк-маркерів ознак продуктивності *MC4R* та *IGF-2* серед некастрованих та імунологічно кастрованих свинок фінального ірландського гібрида (ВБ × Л) × Максгро. *Грааль науки*. 2021. Вип. 9. С. 151-155.
5. Буслик Т. В., Халак В. І., Почерняєв К. Ф. Дослідження сили впливу поліморфізму с.1426G>А гену *MC4R* на відгодівельні якості свиней великої білої породи. *Біологія тварин*. 2017. Т. 19. № 4. С. 95-95.
6. Володченкова Н. В., Хіврич О. В. Основи охорони праці : Конспект лекцій для студентів напряму підготовки 66.051401 «Біотехнологія» денної та заочної форм навчання. Київ : НУХТ, 2014. 88 с.
7. Гвоздяк П. За принципом біоконвеєра: біотехнологія охорони довкілля. *Вісник Національної академії наук України*. 2003. № 3. С. 29-36.
8. Гиря В. М., Метлицька О. І., Усачова В. Є., Бондаренко О. М. Зв'язок поліморфізмів генів *PLIN* і *MC4R* з відгодівельними якостями свиней. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2018. № 1. С. 101-107.

9. Гряник Г. М., Лехман С. Д., Бутко Д. А., Луценков В. А., Работягов В. І. *Охорона праці* : навчальний посібник. Київ : Урожай, 1994. 272 с.
10. Данилова В. В., Дехтяренко Н. В., Горшунов Ю. В., Галкін О. Ю. Біобезпека в контексті охорони праці. Біотехнологічний і нормативно-правовий аспекти. *Наукові вісті Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут»*. 2016. № 3. С. 20-29.
11. Закон України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів». Відомості ВРУ. 2007. № 35. С. 484.
12. Кірович Н., Китаєва А., Різничук І., Панікар І., Сусол Р. Продуктивність свиней п'єтрєн залежно від альтернативних варіантів генів *ryr-1* та *mc4r*. *Agrarian Bulletin of the Black Sea Littoral*. 2023. І. 107. Р. 105-114.
13. Козар М. Ю., Саблій Л. А. Ефективна технологія очищення стічних вод солодового заводу. *Вісник інженерної академії України*. 2013. № 3-4. С. 209-212.
14. Коновал О. М., Костенко С. О., Білек К., Філкукова Ж. Дослідження поліморфізму свиней великої білої породи за генами господарсько-корисних ознак. *Наукові доповіді НАУ*. 2008. Вип. 1(9). С. 1-15. <http://www.nbu.gov.ua/e-Journals/nd/2008-1/08komevt.pdf>
15. Коновал О. М., Костенко С. О., Спиридонов В. Г., Мельничук С. Д. Молекулярно-генетичний аналіз генів, асоційованих із господарсько-корисними ознаками свині свійської (*Sus Scrofa*). *Вісник українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2008. Том 6. № 2. С. 240-245.
16. Коновал О. М., Костенко С. О., Спиридонов В. Г., Мельничук С. Д., Григорюк, І. П. Ген *MC4R* як генетичний маркер приросту живої маси у свиней. *Науковий вісник Ужгородського університету : Серія «Біологія»*. 2008. Вип. 22. С. 110-113.

17. Костенко С. О., Коновал О. М., Сидоренко О. В., Спиридонов В. Г. Генетичний моніторинг свиней великої білої породи за генами *ESR* та *MC4R*. *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2010. Т. 8. С. 149-154.

18. Костенко С. О., Сидоренко О. В. Внутріпородна диференціація свиноматок породи ландрас за генами рецепторів естрогену та меланокортину-4. *Збірник наукових праць Вінницького національного аграрного університету. Серія «Сільськогосподарські науки»*. 2011а. № 8(48). С.28-33.

19. Костенко С. О., Сидоренко О.В. Генетичний аналіз ліній свиней великої білої породи за генами рецепторів естрогену та меланокортину-4. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. Серія «Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва»*. 2011. Вип. 160. Ч. 1. С. 320-326.

20. Костенко С. О., Сидоренко О. В. Поліморфізм за геном меланокортин-рецептора (*MC4R*) у свиноматок велика біла і ландрас. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*. 2010. Вип. 2(70). С. 73-76.

21. Крамаренко С. С., Луговий С. І., Лихач А. В., Крамаренко О. С. *Аналіз біометричних даних у розведенні та селекції тварин* : навчальний посібник. Миколаїв : МНАУ, 2019. 211 с.

22. Лихач В. Я., Лихач А. В., Фаустов Р. В. Вплив генотипу за генами *CTSF* та *MC4R* на відгодівельні та м'ясні ознаки свиней. *Таврійський науковий вісник*. 2022. № 126. С. 169-179.

23. Лихач В. Я., Шебанін П. О., Балацький В. М. Поліморфізм генів *CTSL* та *MC4R* в популяціях свиней різних порід. *Науково-технічний бюлетень ІТ НААН*. 2016. № 115. С. 134-139.

24. Лихач В. Я., Луговий С. І., Атаманюк І. П., Крамаренко О. С., Фаустов Р. В. Генетична структура популяцій свиней різних порід за генами *CTSL* та *MC4R*. *Таврійський науковий вісник*. 2022. № 118. 253-260.

25. Лядский И. К., Гетя А. А., Почерняев К. Ф. Связь Asp298Asn полиморфизма гена *MC4R* с толщиной спинного сала у свиней крупной белой породы. *Цитология и генетика*. 2011. № 2. С. 52-56.

26. Лядський І. К. Оцінка поліморфізму генів *MC4R* та *HMGAI*, що відповідають за формування м'ясних і відгодівельних ознак у свиней великої білої породи. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2010. № 3. С. 184-187.

27. Лядський І. К. Зв'язок поліморфізмів генів *CTSL* та *MC4R* з продуктивними якостями свиней великої білої породи. *Тваринництво України*. 2014. № 7. С. 29-32.

28. *Про затвердження Державних санітарних норм і правил «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I-IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2008 р. № 26.*

29. Сидоренко О. В., Костенко С. О. Популяційно-генетична структура свиней різних порід за генами рецепторів естрогену (*ESR*) і меланокортину-4 (*MC4R*). *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія «Тваринництво»*. 2010. № 12(18). С. 100-108.

30. Сидоренко О. В., Костенко С. О. Генетична структура української м'ясної породи свиней за генами рецепторів естрогену (*ESR*) та меланокортину-4 (*MC4R*). *Збірник наукових праць ПДАТУ*. 2012. Вип. 2. С. 245-247.

31. Сусол Р. Л. Продуктивність свиней великої білої породи з покращеними м'ясними якостями з урахуванням ДНК-маркерів. *Науковий вісник «Асканія-Нова»*. 2013. Вип. 6. С. 229-235.

32. Халак В. І., Гутий Б. В., Бордун О. М., Саєнко А. М. Ознаки постембріонального розвитку молодняку свиней різних генотипів за геном рецептора меланокортину 4 (*MC4R*) та їх продуктивність. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту*

ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2022. Т. 23(1). С. 201-209.

33. Халак В. І. Відгодівельні і м'ясні якості молодняку свиней різної інтенсивності формування у ранньому онтогенезі та внутріпородної диференціації за геном рецептора меланокортину 4 (MC4R). *Тваринництво Степу України*. 2022. Том 1. № 1. С. 80-87.

34. Церенюк А., Акимов А., Церенюк М. Генезис української популяції свиней Уельської породи. *Zootehnie și Biotehnologii agricole*. 2018. Т. 52. С. 314-318.

35. Ціник М., Бесараб О., Мотроненко В. Біобезпека та охорона праці. *Біомедична інженерія і технологія*. 2021. № 5. С. 52-58.

36. Швед О., Швед О., Новіков В., Вічко О. І. Біочистка стоків виробництв харчових ферментаційних напоїв. В кн.: *Стан і перспективи харчової науки та промисловості*. Збірник тез доповідей V міжнародної науково-технічної конференції. Тернопіль, 2019. С. 153-153.

37. Шобанін П. О. Перспективні гени-маркери, які впливають на м'ясну продуктивність свиней. *Вісник аграрної науки Причорномор'я*. 2015. № 2(2). С. 228-233.

38. Balatsky V. N., Saienko A. M., Pena R. N., Buslyk T. V., Gibolenko O. S. Genetic diversity of pig breeds on ten production quantitative traits loci. *Cytology and Genetics*. 2015. V. 49. P. 299-307.

39. Ionescu G., Negut M., Combiescu A. Biosafety and biosecurity in the medical laboratory. Update and trends. *Bacteriologia, virusologia, parazitologia, epidemiologia*. 2007. Vol. 52(3-4). P. 91-99.

40. Kaczor U., Pacharzyna J., Kozubska-Sobocińska A., Murawski M. Melanocortin-4 receptor (MC4R) receptor and its role in cellular signalling. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2008. Т. 10. № 3(38). Ч. 3. С. 204-206.

41. Khalak V. Fattening and meat qualities of store pigs of large white breed of different intra-breed differentiation by melanocortin-4 receptor gene (*MC4R*). *Scientific Horizons*. 2020. T. 23. № 9. С. 30-37.
42. Khalak V. I. Growth, fattening and meat quality parameters among young pigs with different snp genotypes of melanocortin-4 receptor gene (*MC4R*). *Зернові культури*. 2019. Т. 3(1). С. 127-132.
43. Khalak V. I., Gutyj B. V. Feeding and meat qualities of young pigs of different genotypes according to melanocortin 4 receptor (*MC4R*) gene and interbreed differentiation according to the coefficient of decrease in growth intensity in early ontogenesis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2022. Т. 5. № 3. С. 3-8.
44. Khalak V. I., Gutyj B. V., Bordun, O. M., Saienko A. M. Feeding and meat quality of young pigs of different genotypes by the melanocortin 4 receptor gene (*MC4R*) and the economic efficiency of their use. *Colloquium-journal*. 2022. № 21(144). P. 20-23.
45. Khalak V., Voloshchuk V., Gutyj B., Zasucha L., Onyshchenko A., Ilchenko M., Ofilenko N., Pokhyl V., Pundyk V., Bezalychna O., and Stadnytska O. Young pig fattening and meat quality due to varying formation intensities in early ontogenesis and two genotypes of the melanocortin receptor 4 (*MC4R*) gene. *Veterinarska stanica*. 2023. Vol. 54(6). P. 613-624.
46. Kim K. S., Larsen N. J., Rothschild M. F. Rapid communication: linkage and physical mapping of the porcine melanocortin-4 receptor (*MC4R*) gene. *Journal of Animal Science*. 2000. Vol. 78(3). P. 791-
47. Matiuk V. V., Saienko A. M., Usenko S. O., Khalak V. I. Polymorphism of *RYRI*, *ESR*, *MC4R* and *LEP* genes in pig micro-population of Large White breed of Ukrainian selection. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*. 2020. Vol. 4. P. 150-156.
48. Pocherniaieva Y, Pochernyayev K, Bankovska I. Association of the Asp298Asn polymorphism in the *MC4R* gene with fattening productivity of

immunologically castrated and uncastrated gilts. *Біологія тварин*. 2023. Т. 25(3). С. 8-12.

49. Siegel S.M. Mechanical, chemical and bio-hazards. *Advances in Space Research*. 1982. Vol. 2(3). P. 61-64.

50. Tsereniuk, O. M., Vashchenko, P. A., Khokhlov, A. M., Tsybenko, V. H., Shostia, G. M., Saenko, A. M., Peka, M. Y., Zhukorskyi, O. M. (2023). Comparative characteristics of polymorphisms of melanocortin 4 and ryanodine 1 receptor genes of Myrhorod pigs before and after the African swine fever outbreak. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14(4), 601–608.

51. Vashchenko P. A., Zhukorskyi O. M., Saenko A. M., Khokhlov A. M., Usenko S. O., Kryhina N. V., Sukhno T. V., Tsereniuk O. M. (2023). The influence of feeding level on the growth of pigs depending on their genotype. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2023. Vol. 14(1). P. 112-117.

52. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O97504/entry>