

**ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ FGF-5 НА ПОКАЗАТЕЛИ ШЕРСТИ У ОВЕЦ
(ОБЗОР)**

Е.А. Климанова, аспирант

Д.А. Александрова, аспирант

О.И. Себежко, кандидат биологических наук, доцент

С.Г. Куликова, доктор биологических наук

В.В. Гарт, доктор сельскохозяйственных наук

Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: kateri2403@mail.ru

Ключевые слова: факторы роста фибробластов, FGF-5, овцы, шерсть, мутации, ген, SNP.

Реферат. Рассмотрено влияние мутаций в гене FGF-5 на показатели шерстной продуктивности овец. Сохранение и рациональное использование генофонда овец является весьма актуальной проблемой развития овцеводства в современных условиях. Именно благодаря широкому распространению методов поиска полногеномных ассоциаций ежегодно пополняется список генов-кандидатов для показателей продуктивности овец. После определения нового гена-кандидата дальнейшая работа направлена на подробное изучение его полиморфизма и поиск мутаций, ассоциированных с экспрессией гена и хозяйственно полезными признаками животных. Перспективным кандидатом для качественных показателей шерсти овец является ген регулятора роста волос FGF-5 (фактор роста фибробластов 5). FGF-5 играет важную роль в регуляции цикла роста волос во время развития волосяных фолликулов млекопитающих, а также в развитии скелетных мышц. Haiyu Zhao et al. провели исследование вариации гена FGF-5 в популяциях овец SG и SGG, согласно которым, в гене FGF-5 было идентифицировано 10 предполагаемых SNP, и только пять из них можно было генотипировать (SNP 1-5). Данные SNP представляют собой интронные мутации, расположенные в первом интроне гена FGF-5 овец. Было выявлено, что частоты гомозиготных диких аллелей в SNP1, SNP2, SNP3 и SNP5 были выше, чем у мутантных аллелей, кроме локуса SNP4. Приведенное исследование свидетельствует о том, что присутствие полиморфизмов в гене FGF-5 может влиять на рост волос у овец, кроме того, рост волос может быть повышен путем изменения экспрессии гена FGF-5.

**INFLUENCE OF MUTATIONS IN THE FGF-5 GENE ON WOOL PERFORMANCE
IN SHEEP (REVIEW)**

E.A. Klimanova, PhD student

D.A. Aleksandrova, PhD student

O.I. Sebezhko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor

S.G. Kulikova, Doctor of Biological Sciences

V.V. Garth, Doctor of Agricultural Sciences

Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

E-mail: kateri2403@mail.ru

Keywords: fibroblast growth factors, FGF-5, sheep, wool, mutations, gene, SNP.

Abstract. The effect of mutations in the FGF-5 gene on the wool productivity of sheep is considered. The conservation and rational use of the sheep gene pool is a very pressing problem for the development of sheep breeding in modern conditions. Thanks to the widespread use of methods for searching for genome-wide associations, the list of candidate genes for sheep productivity indicators is annually replenished. After identifying a new candidate gene, further work is aimed at a detailed study of its polymorphism and the search for mutations associated with gene expression and economically beneficial animal traits. A promising candidate for the quality indicators of sheep's wool is the hair growth regulator gene FGF-5 (fibroblast growth factor 5). FGF-5 plays a vital role in regulating the hair growth cycle during the development of mammalian hair follicles and skeletal muscle development. Haiyu Zhao et al. conducted a study of FGF-5 gene variation in the SG and SGG sheep populations, according to which ten putative SNPs were identified in the FGF-5 gene, and only five of them could be genotyped

(SNPs 1-5). These SNPs are intronic mutations located in the first intron of the ovine FGF-5 gene. It was found that the frequencies of homozygous wild alleles at SNP1, SNP2, SNP3 and SNP5 were higher than those of the mutant alleles, except at the SNP4 locus. This study suggests that the presence of polymorphisms in the FGF-5 gene may affect hair growth in sheep and that hair growth may be enhanced by altering the expression of the FGF-5 gene.

Овцы (*Ovis aries*) являются преобладающим видом домашних животных [1–5], которые дают не только мясо и молоко, но и шерсть [6, 7]. И если гены, влияющие на показатели плодовитости овец [8–10], молочную продуктивность [11] и мясные характеристики [12], во многом установлены и хорошо изучены, то с показателями шерсти остается еще много вопросов. Шерсть является одним из главных видов продукции овец, и изучение её структуры находится в центре внимания многих исследований. Шерсть – одно из первых на-

туральных волокон, используемых в текстильной промышленности. Шерстяное волокно мягкое и эластичное, а изделия из него имеют ряд преимуществ: натуральные, обладают высокой гигроскопичностью, обеспечивают тепло и комфорт и т.д. (рис. 1). К ключевым характеристикам, влияющим на экономическую ценность шерсти, можно отнести диаметр волокна, плотность, прочность и длину, которые определяются наследственностью и условиями окружающей среды [12].

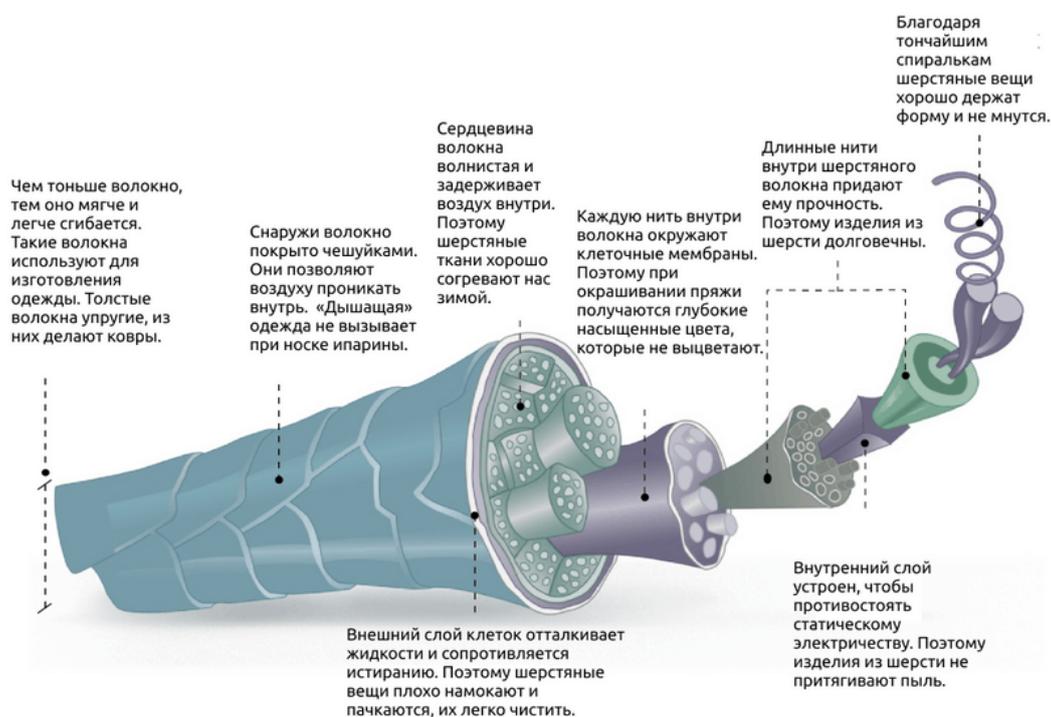


Рис. 1. Строение шерстяного волокна овец [13]

Structure of sheep wool fiber [13]

Понимание генетических принципов, влияющих на показатели шерсти, полезно для развития овцеводства, а также для выяснения механизма развития волос у людей. За последние несколько десятилетий достигнуты успехи в изучении качества шерсти с помощью молекулярно-генетических технологий. Изначально эти исследования в основном были сосредоточены на биологии шерсти и локусах количественных признаков, связанных с экономическими признаками шерсти. Так, были выявлены некоторые основные гены

– KRTAP-6, KRTAP-8, NH1 и др. KRTAP-6 и KRTAP-8, расположенные в хромосоме 1, контролируют диаметр шерсти, а агути является ключевым локусом, влияющим на цвет шерсти. Ген N-типа, также называемый геном halo-hair 1 (NH1), является еще одним важным геном, контролирующим качество шерсти, поскольку мутации в этом гене вызывают чрезмерную опушенность (или медулляцию), что приводит к производству волокон, которые идеально подходят для производства ковровой шерсти [14].

С быстрым развитием молекулярно-биологических методов, особенно секвенирования нового поколения, становится возможным крупномасштабное обнаружение экспрессии генов. Так, используя секвенирование РНК (RNA-Seq), были исследованы профили экспрессии генов кожи, связанных с окраской шерсти у овец; изучены характеристики курчавого флиса с использованием данных транскриптома; выполнено *de novo* секвенирование транскриптома овечьей кожи и установлено,

что диаметр волокон был связан с несколькими генами, дифференциально экспрессируемыми липоевой кислотой и антисмысловыми транскриптами [15].

Как было указано ранее, длина шерсти является одним из важнейших показателей качества шерсти в овцеводстве. Цикл волосяных фолликулов у млекопитающих проходит три фазы, включая фазы анагена (роста), катагена (инволюции) и телогена (отдыха) (рис. 2).

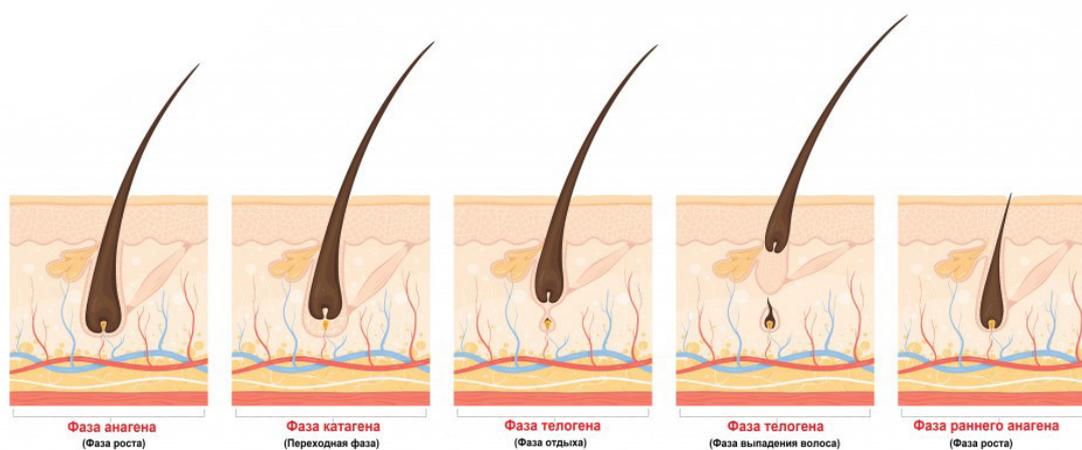


Рис. 2. Фазы роста волосяных фолликулов у млекопитающих [16]

Phases of growth of hair follicles in mammals [16]

Волосы состоят из двух частей: неживой ороговевшей ткани, вырастающей из кожи, и живой фолликулярной ткани в коже. В конце своего развития волосы вступают в непрерывный цикл выпадения и регенерации, известный как цикл роста волос [17].

Характеристики шерсти и показатели роста овец – это сложные физиологические и биохимические свойства, на которые влияют наследственность, окружающая среда, питание и т.д. Многие сигнальные пути и связанные с ними факторы участвуют в регуляции этих экономически важных признаков. Среди них факторы роста фибробластов (FGFs) представляют собой семейство факторов, которые играют важную роль в стимулировании и регулировании роста фибробластов. Фактор роста фибробластов 5 (FGF-5) был подтвержден как известный доминирующий ингибитор удлинения шерстяного волокна [18].

Несмотря на большой объем информации по семейству FGFs, включая взаимодействие с рецепторами, экспрессию и т.д., данных по связи мутаций в гене FGF-5 с экономически важными характеристиками (показатели шер-

сти, плодовитость и др.) немного. Поэтому цель исследования – рассмотреть экспрессию фактора роста фибробластов 5 и проанализировать влияние мутаций в гене на показатели шерсти у овец на примере данных, полученных Н. Zhao et al. [10].

Ген регулятора роста волос FGF-5 состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами. FGF-5 относится к семейству факторов роста фибробластов (FGFs). Полноразмерный белок FGF-5 индуцирует переход из фазы анагена в фазу катагена. Несколько вариантов FGF-5 коррелируют с длинношерстным фенотипом у кошек, собак, коз, овец, хомяков, ослов, лам, альпак и людей [19].

FGFs представляют собой полипептидные факторы роста с различной биологической активностью. Большинство FGFs опосредуют свои биологические ответы путем связывания и активации тирозинкиназных рецепторов FGF на клеточной поверхности (FGFRs). Каждый FGFR связывается и активируется уникальным подмножеством FGFRs, специфичность которых в дальнейшем регулируется альтернативным сплайсингом генов, кодирующих FGFRs.

Эти гены и гены, кодирующие FGFRs, были идентифицированы у многоклеточных организмов, начиная от нематоды (*Caenorhabditis elegans*) и заканчивая мышами (*Mus musculus*) и человеком (*Homo sapiens*), но не были идентифицированы у одноклеточных организмов, таких как *Escherichia coli* и *Saccharomyces cerevisiae* [20]. Два гена FGF и один ген FGFR обнаружены у *C. elegans*, тогда как 22 гена FGF и четыре гена FGFR обнаружены у людей и мышей, что указывает на то, что семейства генов FGF и FGFR значительно расширились в ходе эволюции от примитивных метазоа до позвоночных. Благодаря этому сигнальная система FGF приобрела функциональное разнообразие как в процессах развития, так и в физиологических процессах [21].

Первоначально FGF-1 и FGF-2 были выделены в качестве митогенов для фибробластов головного мозга и гипофиза. FGFs широко экспрессируются в развивающихся и взрослых тканях и обладают различной биологической активностью как *in vivo*, так и *in vitro*, включая ангиогенез, митогенез, клеточную дифференцировку, миграцию клеток и восстановление тканей после повреждения. FGFs взаимодействуют с протеогликанами гепарина или гепарансульфата, которые стабилизируют FGFs и предотвращают термическую денатурацию и протеолиз, и необходимы FGFs для эффективной активации FGFRs. Белки, связывающие FGF, повышают

биодоступность FGF и могут способствовать активации рецепторов [22].

FGF включает 22 структурно родственные полипептида, которые являются высококонсервативными у млекопитающих. Белки FGF 1-22 с высокой аффинностью связываются с четырьмя рецепторами FGF (FGFR 1-4). Активация FGFR 1-4 участвует во многих биологических процессах у млекопитающих, включая пролиферацию и дифференцировку клеток во время развития и восстановления тканей. Мутации в генах FGFs или FGFR вызывают нарушения развития и генетические заболевания в различных типах тканей. В многочисленных исследованиях также сообщается о роли FGF в регенерации и восстановлении тканей, что лежит в основе важности передачи сигналов FGF-FGFR в тканевом гомеостазе. Активация специфической передачи сигналов FGF-FGFR и последующая биологическая активность зависят от пространственного и временного паттерна экспрессии каждого лиганда FGF и их рецепторов [23].

FGFs можно разделить на семь подсемейств на основе филогенетического анализа. FGF-5 принадлежит к семейству FGF-4, которое состоит из FGF-4, FGF-5 и FGF-6 (рис. 3). Все члены этого подсемейства представляют собой секретируемые белки с расщепляемыми N-концевыми сигнальными пептидами, которые опосредуют биологические реакции в качестве внеклеточных белков путем связывания и активации FGFR1-4 [24].

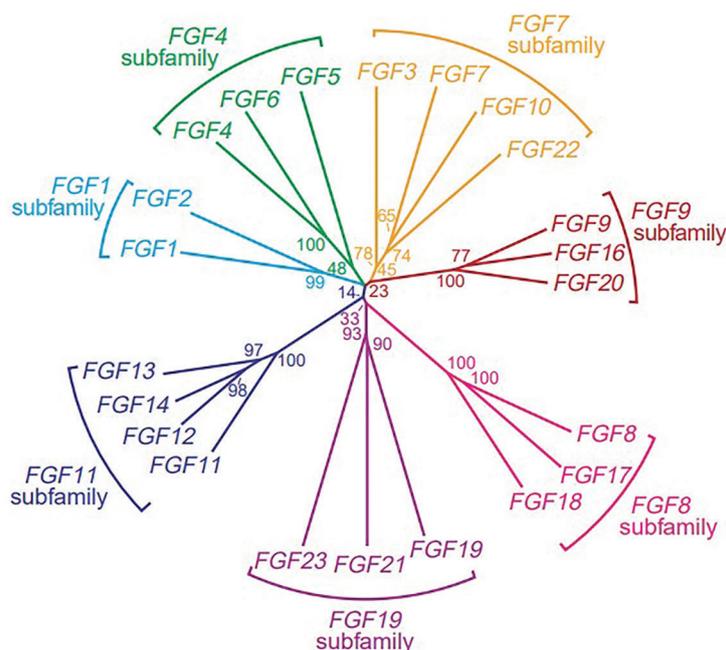


Рис. 3. Эволюционные отношения внутри семейства генов фактора роста фибробластов (на примере человека) [24]

Evolutionary relationships within the fibroblast growth factor gene family (using the example of humans) [24]

В геноме человека идентифицировано 22 гена, кодирующих FGFs. Филогенетический анализ предполагает, что эти гены можно разделить на семь подсемейств, каждое из которых содержит от двух до четырех членов. Длина

ветвей пропорциональна эволюционному расстоянию между каждым геном.

FGF-5, впервые идентифицированный как онкоген человека, экспрессируется в различных тканях, в том числе в мозге, сердце, печени, селезенке, мышцах, рубце и коже (рис. 4).

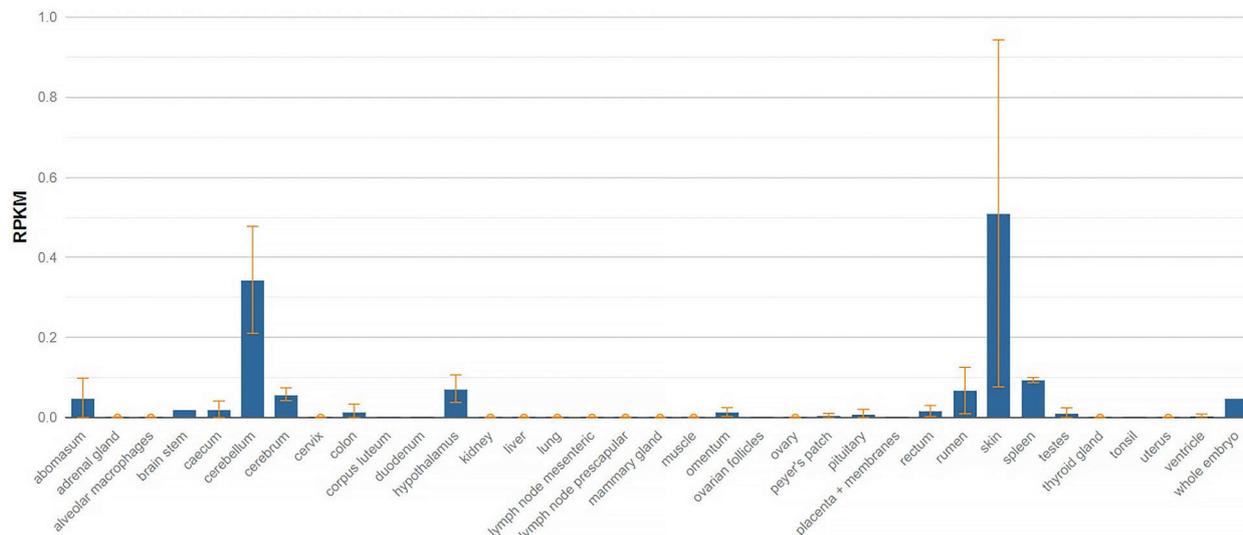


Рис. 4. Экспрессия гена FGF-5 у овец [25]

(по оси X показаны образцы в зависимости от органа; по оси Y – уровень матричной РНК)

Expression of the FGF-5 gene in sheep [25] (the X axis shows samples depending on the organ; the Y axis shows the level of messenger RNA)

У мышей мРНК FGF-5 в высокой степени экспрессируется в волосяных фолликулах в виде двух изоформ, идентифицированных как FGF-5 и FGF-5S, причем последняя обусловлена альтернативным сплайсингом 2-го экзона. Обе изоформы, связываясь с рецептором FGF 1 и 2, регулируют цикл роста волосяного фолликула на стадии анагена: FGF-5 активно ингибирует пролиферацию клеток и синтез волосяных волокон, в то время как FGF-5S противодействует ингибирующим эффектам FGF-5 посредством конкурентного связывания рецепторов FGF. Исследования показали, что ген FGF-5 является важным регулятором длины волос у самых разных млекопитающих, таких как человек, кролик, кошки, собаки, овцы и китообразные [26].

У мышей, нокаутированных по FGF-5, наблюдается аномально длинная шерсть. Этот фенотип идентичен гомозиготным мышам по спонтанной мутации *angora* (*go*) [27]. FGF-5 экспрессируется в скелетных мышцах взрослых крыс, и его экспрессия увеличивается в скелетных мышцах после денервации. Анализ *in vitro* показал, что FGF-5 может способствовать выживанию эмбриональных двигательных нейронов, следовательно, FGF-5 также может быть предложен в качестве мышечного регуля-

тора регенерации двигательных аксонов. Более поздние исследования подтвердили, что белок FGF-5 экспрессируется в терминальных и нетерминальных шванновских клетках [22, 28].

Все эти открытия вызвали большой интерес к роли гена FGF-5 в селекции для улучшения производства шерсти и роста животных. Однако, хотя было установлено, что ген FGF-5 является полиморфным у многих видов, нет никаких причинных мутаций, которые, как было бы установлено, связаны с признаками шерсти, показателями роста и другими характеристиками у овец [28, 29]. Поэтому Н. Zhao et al. [10] провели исследование вариации гена FGF-5 в популяциях овец SG и SGG. Для проведения исследования они взяли образцы крови у 401 овцы SG (южноафриканская овца-меринос (♂) × высокогорная тонкорунная овца Ганьсу (♀)) и 203 овец SGG (южноафриканская овца-меринос (♂) × SG (♀)). Овцы были годовалыми и взрослыми (2–2,5 года).

Согласно результатам секвенирования их ДНК и выравнивания последовательностей, основанного на 604 образцах, в гене FGF-5 было идентифицировано 10 предполагаемых SNP, однако только пять из них можно было генотипировать, а именно SNP1 (105914953 G>A), SNP2 (105922232 T>C), SNP3 (105922244 A>G),

SNP4 (105922334 A>T) и SNP5 (105922340 G>T). Все они представляют собой интронные мутации, расположенные в первом интроне гена FGF-5 овец. На основании критерия χ^2 все пять идентифицированных SNP гена FGF-5 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Кроме того, пять SNP в гене FGF-5 проявляли умеренный полиморфизм со значениями PIC в диапазоне от 0,302 до 0,374.

Н. Zhao et al. [10] была изучена ассоциация генотипов SNP (1-5) с некоторыми показателями шерстной продуктивности (длина шерсти, диаметр волокна, масса невытой шерсти). Показатель длины шерсти самок группы SG определяли на пяти частях тела – лопатке, боку, бедре, спинке и животе. Кроме того, в их исследовании были рассмотрены и другие параметры, такие как средний диаметр волокна и масса невытой шерсти у овец SG. Не установлено взаимосвязи длины шерсти на лопатке, бедре, боку, спине и диаметра волокон с различными генотипами.

Корреляционный анализ показал, что SNP1 (g.105914953 G>A) достоверно коррелировал с длиной шерсти на брюшке, а у гомозигот по дикому типу наблюдаются лучшие данные по длине шерсти ($P < 0,05$); SNP4 (g.105922334 A>T) был в значительной степени связан с массой невытой шерсти, а животные с генотипом AA имели наилучшую массу невытой шерсти по сравнению с другими носителями ($P < 0,01$). SNP5 (g.105922340 G>T) также коррелировал с длиной шерсти на животе, а гомозиготы по дикому типу (GG) демонстрировали более высокие показатели по длине шерсти по сравнению с гетерозиготными особями (GT) ($P < 0,05$).

Кроме того, у них имелись данные по длине шерсти и диаметру волокна у самцов группы SSG (также по пяти частям тела). Проведенный ими анализ корреляции показал, что как SNP1, так и SNP3 (g.105914953 G>A; g.105922244 A>G) достоверно коррелировали с длиной шерсти на бедрах ($P < 0,05$); SNP2 (g.105922232 T>C) был значительно связан со средним диаметром волокна ($P < 0,05$); SNP4 (g.105922334

A>T) коррелировал с естественной длиной шерсти на спинке, а гетерозиготы AT демонстрировали более высокие показатели длины шерсти по сравнению с другими генотипами ($P < 0,05$).

Таким образом, производственные характеристики шерсти овец оказывают большое влияние на развитие всей овцеводческой отрасли, в связи с чем особенно важно принимать во внимание разведение овец с улучшенной продукцией шерсти. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) считаются наиболее предпочтительными ДНК-маркерами в генетической и молекулярной селекции, поскольку они просты в интерпретации и пригодны для методов генотипирования [30–33]. Полиморфизмы могут выступать в качестве маркеров высокой продуктивности животных, устойчивости к заболеваниям, стрессоустойчивости и накоплению тяжелых металлов при получении экологически безопасной продукции и т.д. [34–36]. Стоит также отметить, что на частоту аллелей генетических полиморфных систем могут влиять условия среды и загрязнения [37–39].

ВЫВОДЫ

1. Фактор роста фибробластов 5 играет важную роль в регуляции цикла роста волос во время развития волосяных фолликулов млекопитающих. Исследование полиморфизмов FGF-5 у овец идентифицировали его как ген, связанный с показателями шерсти. Представляет интерес дальнейшее изучение полиморфизмов в гене FGF-5 у сельскохозяйственных животных, в том числе и у овец.

2. Полученные Н. Zhao et al. результаты позволяют предположить, что все эти пять мутаций SNP могут играть важную роль в ассоциации шерсти у овец, а наблюдаемые различия этих локусов SNP у овец SG и SSG могут быть вызваны породной специфичностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Проблемы селекции сельскохозяйственных животных* / Б.Л. Панов, В.Л. Петухов, Л.К. Эрнст [и др.]. – Новосибирск, 1997. – 283 с.
2. *Патент на изобретение RU 2414124 C2, 20.03.2011. Способ получения высокопродуктивных производителей сельскохозяйственных животных* / В.Л. Петухов, Л.К. Эрнст, А.И. Желтиков [и др.]. – Заявка №2009122691/10 от 15.06.2009.
3. *Патент на изобретение RU 2270562 C2, 27.02.2006. Способ сохранения редких и исчезающих пород животных* / В.Л. Петухов, Л.К. Эрнст, А.И. Желтиков. – Заявка № 2004113866/13 от 05.05.2004.

4. *Влияние* генотипа баранов-производителей на количество фрагментов хромосом в клетках потомства / В.А. Андреева, Ли Венронг, Ли Мингжун [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2019. – № 4 (53). – С. 23–31.
5. *Биология*, генетика и селекция овцы / А.В. Кушнир, В.И. Глазко, В.А. Петухов [и др.]. – Новосибирск: НГАУ, 2010. – 524 с.
6. The impact of the stud rams of romanov breed genotype on the accumulation of cadmium in the myocardium of their offspring / T.V. Konovalova, V.A. Andreeva, R.T. Saurbaeva [et al.] // Trace Elements and Electrolytes. – 2021. – N 3. – P. 145.
7. *Генетическая* оценка производителей кулундинской тонкорунной породы овец по качеству потомства / С.И. Сторожук, В.Л. Петухов, В.А. Андреева [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2021. – № 2 (59). – С. 156–166.
8. *Климанова Е.А.* Влияние основных генов плодовитости на репродуктивные способности овец // Теория и практика современной аграрной науки: сб. III нац. (всерос.) науч. конференции с междунар. участием / Новосиб. гос. аграр. ун-т. – 2020. – С. 249–251.
9. *Климанова Е.А.* Влияние полиморфизмов генов BMP-15 и BMPR-1B на скорость овуляции у овец // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: сб. IV Всерос. (нац.) науч. конф. – 2019. – С. 81–84.
10. *Genetic variants and effects on milk traits of the caprine paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) gene in dairy goats* / H. Zhao, X. Wu, H. Cai [et al.] // Gene. – 2013. – N 532. – P. 203–210. – DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.062.
11. *Изучение* полиморфизма генов миостатина и кальпаstatина у овец приднепровской мясной породы и прекокс / И.А. Помитун, Е.А. Бойко, Л.В. Шулика [и др.] // Научно-технический бюллетень Института животноводства Национальной академии аграрных наук Украины. – 2017. – № 118. – С. 148–153.
12. *Genetic parameters for wool traits, live weight, and ultrasound carcass traits in Merino sheep* / S.I. Mortimer, S. Hatcher, N.M. Fogarty [et al.] // J. Anim. Sci. – 2017. – N 95. – P. 1879–1891. – DOI: 10.2527/jas.2016.1234.
13. *Почему* овечья шерсть полезна для здоровья [Электронный ресурс] // Вязань [сайт]. – URL: <https://vyazan.webflow.io> (дата обращения: 19.06.2022).
14. *Genomic Diversity, Population Structure, and Signature of Selection in Five Chinese Native Sheep Breeds Adapted to Extreme Environments* / A. Abied, A. Bagadi, F. Bordbar [et al.] // Genes. – 2020. – N 11 (5). – P. 494. – DOI: 10.3390/genes11050494.
15. *A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics* / A. Vignal, D. Milan, M. SanCristobal [et al.] // Genet. Sel. Evol. – 2002. – N 34. – P. 275–305. – DOI: 10.1186/1297-9686-34-3-275.
16. *Выпадение* волос [Электронный ресурс] // INVITRO [сайт]. – URL: <https://www.invitro.ru/library/simptomu/28683/> (дата обращения: 19.06.2022).
17. *Mutations within the FGF5 gene are associated with hair length in cats* / C. Drögemüller, S. Rüfenacht, B. Wichert [et al.] // Anim. Genet. – 2007. – N 38. – P. 218–221. – DOI: 10.1111/j.1365-2052.2007.01590.x.
18. *Review on genomic regions and candidate genes associated with economically important production and reproduction traits in sheep (Ovis aries)* / G. Gebreselassie, H. Berihulay, L. Jiang [et al.] // Animals. – 2020. – N 10. – P. 1–12. – DOI: 10.3390/ani10010033.
19. *CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep* / W.R. Li, C.X. Liu, X.M. Zhang [et al.] // FEBS J. – 2017. – N 284. – P. 2764–2773. – DOI: 10.1111/febs.14144.
20. *Kharitonenkov A.* FGFs and metabolism // Current Opinion in Pharmacology. – 2009. – Vol. 9, N 6. – P. 805–810.
21. *Long Y.C., Kharitonenkov A.* Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1812, N 7. – P 791–795. – DOI:10.1016/j.bbadi-2011.04.002.

22. *Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis* / M. Presta, P. Dell’Era, S. Mitola [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol. 16, N 2. – P. 159–178. – DOI:10.1016/j.cytogfr.2005.01.004.
23. *Effect of cysteine-free human fibroblast growth factor-5s mutant (FGF5sC93S) on hair growth* / Y.J. Kim, N. Jung, N. Kim [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2020. – N 33. – P. 14530. – DOI: 10.1111/dth.14530.
24. *Itoh N., Ornitz D.M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families* // *Trends in Genetics.* – 2004. – N 20 (11). – P. 563–569. – DOI:10.1016/j.tig.2004.08.007.
25. *FGF5 fibroblast growth factor 5 Ovis aries* [Электронный ресурс] // National Library of Medicine (sheep) [сайт]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=FGF-5+sheep> (дата обращения: 19.06.2022).
26. *Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse* / K. Fon Tacer, A.L. Bookout, X. Ding [et al.] // *Molecular Endocrinology.* – 2010. – Vol. 24, N 10. – P. 2050–2064. – DOI: 10.1210/me.2010-0142.
27. *FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans* / C.A. Higgins, L. Petukhova, S. Harel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2014. – N 111. – P. 10648–10653. – DOI: 10.1073/pnas.1402862111.
28. *Rapid communication: Generation of FGF5 knockout sheep via the CRISPR/Cas9 system* / R. Hu, Z.Y. Fan, B.Y. Wang [et al.] // *Journal of Animal Science.* – 2017. – N 95. – P. 2019–2024. – <https://doi.org/10.2527/jas.2017.1503>.
29. *Screening the key genes of hair follicle growth cycle in Inner Mongolian Cashmere goat based on RNA sequencing* / R. Su, G. Gong, L. Zhang [et al.] // *Arch. Anim. Breed.* – 2020. – N 63. – P. 155–164. – DOI: 10.5194/aab-63-155-2020.
30. *Hattori Y., Yamasaki M., Itoh N. The rat FGF-5 mRNA variant generated by alternative splicing encodes a novel truncated form of FGF-5* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – N 1306. – P. 31–33. – DOI: 10.1016/0167-4781(19)60001-1.
31. *Миссенс-мутации в кодирующей области генов GH и LEP, ассоциированные с признаками роста у овец породы советский меринос* / Л.Н. Скорых, Н.С. Сафонова, Д.А. Ковалев [и др.] // *Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование.* – 2021. – № 4 (64). – С. 161–170.
32. *Single nucleotide polymorphism in dairy cattle populations of West Siberia* / O.S. Korotkevich, M.P. Lyukhanov, V.L. Petukhov [et al.] // *Proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Vancouver, Canada, August 17-22.* – Publishing office: Promega, 2014. – P. 487.
33. *Полиморфизм белков сыворотки крови свиней сибирской северной породы* / Е.В. Камалдинов, О.С. Короткевич, В.Л. Петухов [и др.] // *Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук.* – 2010. – № 4. – P. 49–51.
34. *Ассоциация генотипов β-лактоглобулина у овец романовской породы с гематологическими показателями крови* / Е.А. Климанова, З.Т. Поповский, Т.В. Коновалова [и др.] // *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет).* – 2021. – № 4 (61). – С. 126–136.
35. *Ассоциация генотипов β-лактоглобулина с некоторыми биохимическими показателями крови овец романовской породы* / Е.А. Климанова, Т.В. Коновалова, В.А. Андреева [и др.] // *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет).* – 2020. – № 4 (57). – С. 82–87.
36. *Porchu K., Dzabirski V., Popovski Z. DNA microsatellite informativeness, allele frequencies and their distribution in the genome of Macedonian autochthonous sheep populations* // *Journal of Agricultural, Food, and Environmental Sciences.* – 2020. – N 74. – P. 1–10.
37. *Polymorphism of β-lactoglobulin in pramenka sheep breed in Bosnia and Herzegovina* / A. Rustempasic, A. Dokso, E. Zecevic [et al.] // *Journal of Animal and Plant Sciences.* – 2018. – N 28 (1). – P. 337–340.

38. *Ecological and biochemical evaluation of elements contents in soils and fodder grasses of the agricultural lands of Siberia* / A.I. Syso, M.A. Lebedeva, A.S. Cherevko [et al.] // *J. Pharm. Sci. and Res.* – 2017. – N. 9 (4). – P. 368–374.
39. *Influence of anthropogenic pollution on interior parameters, accumulation of heavy metals in organs and tissues, and the resistance to disorders in the yak population in the republic of Tyva* / O.I. Sebezhko, V.L. Petukhov, R.B. Chysyma [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2017. – N 9. – P. 1530–1535.

REFERENCES

- Panov B.L., Petukhov V.L., Ernst L.K., Gudilin I.I., Kulikova S.G., Korotkevich O.S., Dementiev V.N., Kochnev N.N., Marenkov V.G., Kochneva M.L., Nezavitin A.G., Smirnov P.N., Kondratov A.F., Zheltikov A.I., Bekenev V.A., Nozdrin G.A. *Problemy selekcii sel'skokozyajstvennykh zhivotnykh (Problems of breeding farm animals)*, Novosibirsk, 1997.
- Ernst L.K., Zheltikov A.I., Korotkevich O.S., Kamaldinov E.V., Fridcher A.A., Ledeneva O.Yu., Zigachev A.I., Petukhova T.V., Aldushinov D.S., Klimenok I.I., Patent na izobretenie RU 2414124 C2, Zayavl. 15.06.2009; opubl. 20.03.2011. (In Russ.)
- Petukhov V.L., Ernst L.K., Zheltikov A.I., Marenkov V.G., Gart V.V., Kamaldinov E.V., Korotkevich O.S., Chysyma R.B., Zheltikov O.A., Petukhov V.L., Gart E.V., Patent na izobretenie RU 2270562 C2, Zayavl. 05.05.2004; opubl. 27.02.2006. (In Russ.)
- Andreeva V.A., Venrong Li, Mingzhun L., Saurbaeva R.T., Konovalova T.V., Klimanova E.A., Sebezhko O.I., Nazarenko A.V., *Vestnik NGAU*, 2019, No. 4 (53), pp. 23–31. (In Russ.)
- Kushnir A.V., Glazko V.I., Petukhov V.A., Dimov G., Storozhok S.I., *Biologiya, genetika i selekciya ovtsy (Biology, genetics and sheep breeding)*, Novosibirsk: NGAU, 2010, 524 p. (In Russ.)
- Konovalova T.V., Andreeva V.A., Saurbaeva R.T., Korotkevich O.S., Kostomakhin N.M., Klimanova E.A., The impact of the stud rams of romanov breed genotype on the accumulation of cadmium in the myocardium of their offspring, *Trace Elements and Electrolytes*, 2021, No. 3, pp. 145.
- Storozhuk S.I., Petukhov V.L., Andreeva V.A., Klimanova E.A., Konovalova T.V., Tarasenko E.I., *Vestnik NGAU*, 2021, No. 2 (59), pp. 156–166. (In Russ.)
- Klimanova E.A., *Teoriya i praktika sovremennoj agrarnoj nauki (Theory and practice of modern agricultural science)*, Proceedings of the Conference Title, 2020, pp. 249–251. (In Russ.)
- Klimanova E.A., *Rol' agrarnoj nauki v ustojchivom razvitii sel'skih territorij (The role of agricultural science in the sustainable development of rural areas)*, Proceedings of the Conference Title, 2019, pp. 81–84. (In Russ.)
- Zhao H., Wu X., Cai H., Pan C., Lei C., Chen H., Lan X., Genetic variants and effects on milk traits of the caprine paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2) gene in dairy goats, *Gene*, 2013, No. 532, pp. 203–210, DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.062.
- Pomitun I.A., Boyko E.A., Shulika L.V., Korc I.V., Culibaba R.O., Pomitun L.I., *Nauchno-tekhnicheskij byulleten' Instituta zhivotnovodstva Nacional'noj akademii agrarnykh nauk Ukrainy*, 2017, No. 118, pp. 148–153. (In Russ.)
- Mortimer S.I., Hatcher S., Fogarty N.M., Werf J.H.J., Brown D.J., Swan A.A., Greeff J.C., Refshauge G., Hocking J.E.E., Gaunt G.M., Genetic parameters for wool traits, live weight, and ultrasound carcass traits in Merino sheep, *J. Anim. Sci.*, 2017, No. 95, pp. 1879–1891, DOI: 10.2527/jas.2016.1234.
- Pochemu ovech'ya sherst' polezna dlya zdorov'ya (Why sheep wool is good for health): <https://vyazan.webflow.io> (data obrashcheniya: 19.06.2022). (In Russ.)
- Abied A., Bagadi A., Bordbar F., Pu Yabin, Augustino S.M.A., Xue X., Xing F., Gebreselassie G., Mwacharo J.L.H.J.M., Ma Y., Zhao Q., Genomic Diversity, Population Structure, and Signature of Selection in Five Chinese Native Sheep Breeds Adapted to Extreme Environments *Genes*, 2020, No. 11(5), pp. 494, DOI: 10.3390/genes11050494.
- Vignal A., Milan D., SanCristobal M., Eggen A., A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics, *Genet. Sel. Evol.*, 2002, No. 34, pp. 275–305, DOI: 10.1186/1297-9686-34-3-275.

16. Vypadenie volos (Hair loss): <https://www.invitro.ru/library/simptomiy/28683/> (data obrashcheniya: 19.06.2022) (In Russ.)
17. Drögemüller C., Rüfenacht S., Wichert B., Leeb T., Mutations within the FGF5 gene are associated with hair length in cats, *Anim. Genet*, 2007, No. 38, pp. 218–221, DOI: 10.1111/j.1365-2052.2007.01590.x.
18. Gebreselassie G., Berihulay H., Jiang L., Ma Yu., Review on genomic regions and candidate genes associated with economically important production and reproduction traits in sheep (*Ovis aries*), *Animals*, 2020, No.10, pp. 1–12, DOI: 10.3390/ani10010033.
19. Li W.R., Liu C.X., Zhang X.M., Chen L., Peng X.R., He S.G., Lin J.P., Han B., Wang L.Q., Huang J.C., Liu M.J., CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep *FEBS J*, 2017, No. 284, pp. 2764–2773, DOI: 10.1111/febs.14144.
20. Kharitonov A., FGFs and metabolism, *Current Opinion in Pharmacology*, 2009, Vol. 9, No. 6, pp. 805–810.
21. Long Y.C., Kharitonov A., Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, Vol. 1812, No. 7, pp. 791–795, DOI:10.1016/j.bbadis.2011.04.002.
22. Presta M., Dell’Era P., Mitola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M., Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, Vol. 16, No. 2, pp. 159–178, DOI:10.1016/j.cytogfr.2005.01.004.
23. Kim Y.J., Jung N., Kim N., Ha J.C., Park J.H., Han K., Chang M., Lee J., Kim C.-H., Effect of cysteine-free human fibroblast growth factor-5s mutant (FGF5sC93S) on hair growth, *Dermatol. Ther*, 2020, No. 33, pp.14530, DOI: 10.1111/dth.14530.
24. Itoh N., Ornitz D.M., Evolution of the Fgf and Fgfr gene families, *Trends in Genetics*, 2004, No. 20(11), pp. 563–569, DOI:10.1016/j.tig.2004.08.007.
25. FGF5 fibroblast growth factor 5 *Ovis aries*, National Library of Medicine (sheep): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=FGF-5+sheep> (data obrashheniya: 19.06.2022).
26. Fon Tacer K., Bookout A.L., Ding X., Kurosu H., John G.B., Wang L., Goetz R., Mohammadi M., Kuro-o M., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A., Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse, *Molecular Endocrinology*, 2010, Vol. 24, No. 10, pp. 2050–2064, DOI: 10.1210/me.2010-0142.
27. Higgins C.A., Petukhova L., Harel S., Ho Y.Y., Drill E., Shapiro L., Wajid M., Christiano A.M., FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2014, No. 111, pp. 10648–10653, DOI: 10.1073/pnas.1402862111.
28. Hu R., Fan Z.Y., Wang B.Y., Deng S.L., Zhang X.S., Zhang J.L., Han H.B., Lian Z.X., Rapid communication: Generation of FGF5 knockout sheep via the CRISPR/Cas9 system, *Journal of Animal Science*, 2017, No. 95, pp. 2019–2024, <https://doi.org/10.2527/jas.2017.1503>.
29. Su R., Gong G., Zhang L., Yan X., Wang F., Zhang L., Qiao X., Li X., Li J., Screening the key genes of hair follicle growth cycle in Inner Mongolian Cashmere goat based on RNA sequencing, *Arch. Anim. Breed*, 2020, No. 63, pp. 155–164, DOI: 10.5194/aab-63-155-2020.
30. Hattori Y., Yamasaki M., Itoh N., The rat FGF-5 mRNA variant generated by alternative splicing encodes a novel truncated form of FGF-5, *Biochim. Biophys. Acta*, 1996, No. 1306, pp. 31–33, DOI: 10.1016/0167-4781(19)60001-1.
31. Skoryh L.N., Safonova N.S., Kovalev D.A., Efimova N.I., *Izvestiya Nizhnevolzhskogo agrouniversitetskogo kompleksa: Nauka i vysshee professional'noe obrazovanie*, 2021, No. 4 (64), pp. 161–170. (In Russ.)
32. Korotkevich O.S., Lyukhanov M.P., Petukhov V.L., Yudin N.S., Single nucleotide polymorphism in dairy cattle populations of West Siberia *Proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Vancouver, Canada, August 17-22. Publishing office: Promega, 2014, p. 487.
33. Kamaldinov E.V., Korotkevich O.S., Petukhov V.L., Zheltikov A.I., Fridcher A.A., *Doklady Rossijskoj akademii sel'skohozyajstvennyh nauk*, 2010, No. 4, pp. 49–51. (In Russ.)
34. Klimanova E.A., Popovskij Z.T., Konovalova T.V., Tarasenko E.I., Korotkevich O.S., Sebezhko O.I., *Vestnik NGAU*, 2021, No. 4 (61), pp. 126–136. (In Russ.)

35. Klimanova E.A., Konovalova T.V., Andreeva V.A., Korotkevich O.S., Petukhov V.L., Nazarenko J.S., Vestnik NGAU, 2020, No. 4 (57), pp. 82–87. (In Russ.)
36. Porchu K., Dzabirski V., Popovski Z., DNA microsatellite informativeness, allele frequencies and their distribution in the genome of Macedonian autochthonous sheep populations, Journal of Agricultural, Food, and Environmental Sciences, 2020, No. 74, pp. 1–10.
37. Rustempasic A., Dokso A., Zecevic E., Hodzic A., Polymorphism of β -lactoglobulin in pramenka sheep breed in Bosnia and Herzegovina, Journal of Animal and Plant Sciences, 2018, No. 28 (1), pp. 337–340.
38. Syso A.I., Lebedeva M.A., Cherevko A.S., Petukhov V.L., Sebezhko O.I., Konovalova T.V., Korotkevich O.S., Narozhnykh K.N., Kamaldinov E.V., Sokolov V.A., Ecological and biochemical evaluation of elements contents in soils and fodder grasses of the agricultural lands of Siberia, J. Pharm. Sci. and Res, 2017, No. 9 (4), pp. 368–374.
39. Sebezhko O.I., Petukhov V.L., Chysyma R.B., Kuzmina E.E., Influence of anthropogenic pollution on interior parameters, accumulation of heavy metals in organs and tissues, and the resistance to disorders in the yak population in the republic of Tyva, Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2017, No. 9, pp. 1530–1535.