

Аллелофонд гена DRB1 OLA у овец различных пород

Давудай А. Девришов¹, Саида Н. Марзанова¹, Владислав А. Жучков¹, Нурбий С. Марзанов¹, Елизавета А. Николаева¹, Курбан Ф. Фатахов¹, Кайрлы Г. Есенгалиев², Айнур М. Давлетова², Ерсан С. Нысанов³

¹Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия

²Западно-Казахстанский инновационно-технологический университет, Уральск, Республика Казахстан

³Западно-Казахстанская научно-исследовательская ветеринарная станция – филиал Товарищества с ограниченной ответственностью «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт», Уральск, Республика Казахстан

Контактное лицо

Саида Н. Марзанова, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры иммунологии и биотехнологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина; 109472 Россия, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23.

Тел. +79268137147

Email s.marzanova@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9895-8046>

Формат цитирования

Девришов Д.А., Марзанова С.Н., Жучков В.А., Марзанов Н.С., Николаева Е.А., Фатахов К.Ф., Есенгалиев К.Г., Давлетова А.М., Нысанов Е.С. Аллелофонд гена DRB1 OLA у овец различных пород // Юг России: экология, развитие. 2025. Т.20, № 4. С. 129-137. DOI: 10.18470/1992-1098-2025-4-12

Получена 22 августа 2025 г.

Прошла рецензирование 5 октября 2025 г.

Принята 25 октября 2025 г.

Резюме

Цель: проведение комплексного анализа вариабельности DRB1 локуса OLA, для установления уровня полиморфизма в исследуемых популяциях и породах овец, разводимых в различных условиях среды. Материал и методы включали оценку генетической дифференциации пород из России (дагестанская горная, дорпер, романовская, супфолк) и Казахстана (акжайкская). Популяции овец романовской породы были из Ярославской области, помеси эдильбаевская х калмыцкая – из Калмыкии. Расшифровку нуклеотидной последовательности ДНК осуществляли у 246 животных. Секвенирование проводили по Сэнтеру с последующим биоинформационным анализом. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel 2023, GenAIEx.

Результаты показали, что межпопуляционная вариация ($Frt = 0,008$, $p = 0,005$) объясняла 0,76 % дисперсии, тогда как различия между группами ($Fsr = 0,044$, $p = 0,001$) составляли 4,28 %. Отрицательное значение Fis (-0,030, $p = 0,997$) свидетельствовало об избытке гетерозигот. Оценка потока генов ($Nm = 4,58$) подтвердила умеренный уровень миграции. У исследуемых популяций сохранялась избыточность аллелей с высокими уровнями гетерозиготности. Был отмечен статистически значимый уровень дифференциации популяций ($Fst=5,2\%$, $p<0,001$).

Заключение: аллелофонд гена DRB1 OLA показал типичную структуру с доминированием индивидуальной изменчивости исследованных популяций овец (95 %). В каждой породе присутствовали аллели, не встречающиеся у других. Исключением были популяции 3 и 9 в силу их малой выборки ($n \leq 10$) ограничивающей возможность корректной статистической обработки и достоверного выделения уникальных аллелей.

Ключевые слова

Овцы, породы, генотип, ген, аллель, DRB1, OLA, паразитозы.

Allele pool of the DRB1 OLA gene in sheep of different breeds

Davuday A. Devrishov¹, Saida N. Marzanova¹, Vladislav A. Zhuchkov¹, Nurbiy S. Marzanov¹,
Elizaveta A. Nikolaeva¹, Kurban F. Fatakhov¹, Kairly G. Yesengaliev², Ainur M. Davletova²
and Ersain S. Nysanov³

¹K.I. Skhryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA by K.I. Skryabin, Moscow, Russia

²West Kazakhstan Innovation and Technology University, Uralsk, Republic of Kazakhstan

³West Kazakhstan Scientific Veterinary Station branch of the Kazakh Scientific Research Veterinary Institute LLP, Uralsk, Republic of Kazakhstan

Principal contact

Saida N. Marzanova, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Immunology and Biotechnology, K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology; 23 Academika Skryabin St, Moscow, Russia 109472.
Tel. +79268137147
Email s.marzanova@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9895-8046>

How to cite this article

Devrishov D.A., Marzanova S.N., Zhuchkov V.A., Marzanov N.S., Nikolaeva E.A., Fatakhov K.F., Yesengaliev K.G., Davletova A.M., Nysanov E.S. Allele pool of the DRB1 OLA gene in sheep of different breeds. *South of Russia: ecology, development*. 2025; 20(4):129-137. (In Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2025-4-12

Received 22 August 2025

Revised 5 October 2025

Accepted 25 October 2025

Abstract

The objective was to conduct a comprehensive analysis of the variability of the DRB1 locus OLA, to establish the level of polymorphism in the populations and breeds of sheep studied bred in different environmental conditions.

Material and methods included an assessment of the genetic differentiation of breeds from Russia (Dagestan Mountain, Dorper, Romanov, Suffolk) and one from the Republic of Kazakhstan (Akzhaik). The Romanov sheep populations were from farms in the Yaroslavl region and the Edilbaevskaya x Kalmyk crossbreeds were from Kalmykia (Russia). The decoding of the nucleotide sequence of DNA was carried out in 246 animals. Sequencing was carried out according to Sanger, followed by the use of bioinformatics analysis procedures. Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2023, GenAlEx programs. The results showed that the between-population variation ($F_{rt} = 0.008$, $p = 0.005$) explained only 0.76 % of the variance, while the differences between the groups ($F_{sr} = 0.044$, $p = 0.001$) were 4.28 %. The negative F_{is} value (-0.030, $p = 0.997$) indicated an excess of heterozygotes. The gene flow assessment ($Nm = 4.58$) confirmed a moderate level of migration. All the studied populations retained an excess of alleles with high levels of heterozygosity. A statistically significant level of population differentiation was noted ($F_{st} = 5.2\%$, $p < 0.001$).

The DRB1 OLA gene allele pool showed a typical structure with a predominance of individual variability in the sheep populations studied (95 %). Each breed contained alleles not found in others. Populations 3 and 9 were an exception owing to their small sample size ($n \leq 10$), which limited the possibility of accurate statistical analysis and reliable identification of unique alleles.

Key Words

Sheep, breeds, genotype, gene, allele, DRB1, OLA, parasitoses.

ВВЕДЕНИЕ

Гены главного комплекса гистосовместимости (OLA, Ovine leucocyte antigen) у овец регулируют иммунный ответ через презентацию антигенов. Молекулы класса I представляют внутриклеточные патогены цитотоксическим Т-лимфоцитам, обеспечивая клеточный иммунитет, тогда как гликопротеины класса II презентируют внеклеточные антигены хелперным Т-клеткам, инициируя гуморальные реакции [1–5]. Локусы класса II, отличаясь высокими уровнями полиморфизма, служат ключевыми мишениями для исследований ассоциаций OLA с иммунными фенотипами [6–9].

У овец (*Ovis aries*) OLA локализован на хромосоме 20q15-q23 и сохраняет консервативную для млекопитающих структуру [10]. Самым вариабельным геном класса II является Ovar-DRB1, чей второй экзон (DRB1.2), кодирующий антиген-связывающую область, содержит >100 разнообразных вариантов аллелей у овец и диких баранов [11–13]. Такой полиморфизм определяет широту иммунного репертуара против патогенов. Многочисленные работы подтверждают связь аллельного разнообразия DRB1 с устойчивостью к инфекциям у овец, а также с продуктивными признаками [14–18]. Перспективность изучения аллелофонда гена DRB1 обусловлено поиском и выявлением закономерностей наследственной изменчивости в локальных адаптациях [12; 15; 19]. Кроме того, данный ген может быть перспективным маркером в области селекции животных по устойчивости к различным заболеваниям. Также, важным аспектом является сохранение генетического разнообразия пород в условиях меняющихся патогенных ландшафтов и условий содержания. Хотя селекция на основе OLA-маркеров перспективна для повышения резистентности, их эффекты породоспецифичны. Для обоснованного отбора требуется характеристика аллелофонда DRB1 и его ассоциаций с иммунным статусом в конкретных популяциях [20; 21].

Целью настоящего исследования являлся комплексный анализ вариабельности DRB1 локуса OLA, для характеристики аллельного состава и уровня полиморфизма в исследуемых популяциях и породах овец, разводимых в различных условиях среды. Оценка их генетической дифференциации, а также выявления селективно-значимых аллелей-кандидатов, ранее описанных в литературе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные, использованные в исследовании

Всего исследованиями было охвачено 4 породы из Российской Федерации (дагестанская горная (Популяция 1; n=20); дорпер (Популяция 6, n=25); сиффолк (Популяция 9; n=4). Романовская порода была представлена 4-мя популяциями из различных хозяйств Ярославской области (Популяция 2, n=59; Популяция 3, n=10; Популяция 4, n=30; Популяция 5, n=39). Помеси эдильбаевская х калмыцкая были из Республики Калмыкия (Популяция 7; n=36); акжанская из Республики Казахстан (Популяция 8, n=23). Все породы и помесные животные для исследований отбирали из различных экологических зон. Суммарно нуклеотидные последовательности были получены и расшифрованы от 246 животных.

Взятие образцов генетического материала

Образцы цельной крови получали из ярмной вены. Кровь хранили в пробирках с 0,05 % раствором ЭДТА при -20 °C до момента использования.

Выделение геномной ДНК

Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили сорбентным методом с использованием набора реагентов EX-516 компании «СИНТОЛ» (Москва, Россия) согласно инструкции производителя.

Идентификация аллелей гена DRB1

В качестве праймеров для амплификации гена DRB1 использовали ранее протестированные последовательности [22], позволяющие полностью захватить интересующую часть гена (экзон 2) без потери вариабельности участков по концам экзона: 330F – 5'-ATTAGCCTCYCCCCAGGGAGKC-3', DRB1_E2_rev 5'-GCTCACCTCGCCGCT-3'. ПЦР проводили в течение 30 циклов с отжигом 58°C с длительностью 30 с на каждом этапе. Полученные ампликоны анализировали в 1,5 % агарозном геле, а затем выполняли очистку целевых полос при помощи набора CleanUp mini (Евроген, Россия). Очищенные препараты ДНК отправляли на секвенирование для уточнения нуклеотидной последовательности. Секвенирование проводили в компании Евроген (Россия). Идентификацию аллелей по результатам секвенирования осуществляли с использованием программного обеспечения SnapGene (США). В качестве референса нуклеотидных последовательностей и номенклатуры ориентировались на базу данных иммунополиморфизмов IPD MHC [23]. При амплификации экзона 2 гена DRB1 невозможно дифференцировать между собой аллели 09:01 и 09:02 из-за локализации их вариабельных участков в области экзона 1. Обнаруженные в ходе работы соответствия нуклеотидных последовательностей данным аллелям приравнивались к обнаружению аллеля 09:01.

Статистическая обработка данных

Расчет частот аллелей и показателей гетерозиготности проводили при помощи Microsoft Excel 2023 руководствуясь формулами: частота аллеля

$$(p) = \frac{n_i}{2 \times N},$$

где n_i – конкретный аллель, N – число особей в популяции, $2 \times N$ – общее число аллелей, так как каждая особь несёт пару аллелей; наблюдаемая

$$\text{гетерозиготность } (H_0) = \frac{\text{Число гетерозигот}}{N},$$

ожидаемая гетерозиготность $(H_e) = 1 - \sum p_i^2$, где p_i – частоты встречаемости конкретных аллелей в популяции;

$$(N_e) = \frac{1}{\sum p_i^2},$$

эффективное число аллелей

$$(H^*) = - \sum (p_i \times \ln p_i).$$

Для построения матрицы генетического расстояния Nei использовали программное обеспечение GenAlEx [24], функцию Genetic Distance by Population, параметр Codom-Genotipic. Для статистического анализа AMOVA было использовано программное обеспечение GenAlEx. Из-за малого размера Популяция 9 не учитывалась при проведении AMOVA. Выполняли обработку по 8 популяциям с дополнительной группировкой по породе. Выполняли функцию Distance based, input format – raw data, Codom-Allelic, 999 permutations.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Аллельное разнообразие

По результатам обработки данных секвенирования от 246 животных было идентифицировано 76 разнооб-

разных аллелей, различной частоты встречаемости (табл. 1).

Как было ранее указано в разделе Материалы и методы, в процессе работы возникали сложности в дифференциации аллелей 09:01 и 09:02, поэтому в процессе исследования мы решили относить обнаруженные аллели группы 09 к варианту 09:01 для упрощения интерпретации полученных результатов и статистической обработки. Данный вариант оказался одним из наиболее часто встречающихся в процессе исследования (6,098 %). Полиморфизм, определяющий различие собранного материала аллелей, находится в области экзона 1 DRB1 гена, который не

амплифицируется в процессе ПЦР. Эти аллели являются единственными представителями группы 09 из-за сильных структурных различий с другими вариантами, но их отличие друг от друга заключается в одном продукте, аминокислоте: глутамин 33 (09:01) и глутамат 33 (09:02) (Q33E). Замены, определяющие их различия могут влиять на вариации в иммунном ответе овец, сказываться на узнаваемости антигенов и устойчивости к инфекциям. Конкретные функциональные различия двух рассматриваемых аллелей требуют отдельного изучения и зависят от пород, условий содержания и внешних факторов.

Таблица 1. Общая таблица частот выявленных аллелей

Table 1. General table of frequencies of identified alleles

Аллель Allele	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %						
20:01	10,772	20:04	1,220	13:01	0,407	01:02	0,203
03:01	10,569	12:06	1,220	15:02	0,407	16:12	0,203
20:02	7,114	21:01	1,016	25:01	0,407	08:02	0,203
04:02	6,504	18:01	1,016	19:02	0,407	16:09	0,203
09:01	6,098	03:10	1,016	03:04	0,407	01:03:02	0,203
03:08	4,268	06:01	1,016	05:03	0,407	03:14	0,203
07:01	4,065	14:02	1,016	16:01	0,407	01:04	0,203
06:02	3,862	04:05	1,016	29:01	0,407	25:03	0,203
11:02	3,252	03:02	0,813	17:04	0,407	25:02	0,203
16:13	3,049	12:03	0,813	19:04	0,407	16:05	0,203
26:01	2,439	19:01	0,813	10:12	0,407	16:08	0,203
01:01	1,626	02:01	0,813	08:10	0,407	16:03	0,203
10:05	1,626	04:06	0,813	12:01	0,407	03:12	0,203
10:01	1,626	12:02	0,610	16:07	0,203	08:09	0,203
10:09	1,423	17:01	0,610	05:01	0,203	25:04	0,203
08:01	1,423	08:03	0,610	15:03	0,203	14:05	0,203
04:04	1,220	16:02:01	0,610	16:06	0,203	16:02:02	0,203
01:03	1,220	16:04	0,610	03:09	0,203	01:05	0,203
03:11	1,220	14:03	0,610	03:07	0,203	08:04	0,203

Гетерозиготность

После получения результатов аллельного состава и их частот были рассчитаны показатели гетерозиготности для каждой исследуемой популяции. Данные представлены в таблице 2. Результаты варьировали в зависимости от рассматриваемой группы и её размера. Значения наблюдаемой гетерозиготности практически для всех популяций близко к 1 из-за большого числа возможных аллелей. Из-за малого количества исследуемых животных в популяциях 3 и 9 в таблице 2 можно наблюдать низкие показатели ожидаемой гетерозиготности 0,630 и 0,688 соответственно.

Сравнение популяций

Анализ молекулярной дисперсии (AMOVA) выявил статистически значимую, но слабую генетическую дифференциацию популяций по локусу DRB1 ($F_{st} = 0,052$, $p < 0,001$). Основной вклад в изменчивость (94,97 %) вносили индивидуальные различия внутри популяций, что характерно для генов главного комплекса гистосовместимости из-за их высокого уровня вариабельности. Межпопуляционная вариация ($F_{rt} = 0,008$, $p = 0,005$) объясняла лишь 0,76 % дисперсии, тогда как различия между группами популяций (деление по группам производилось по породам овец) ($F_{sr} = 0,044$, $p = 0,001$) составляли 4,28 %. Отрицательное значение F_{is} (-0,030, $p = 0,997$) свидетельствовало об избытке гетерозигот.

Оценка потока генов ($Nm = 4,58$) подтвердила умеренный уровень миграции. То есть, обмен генами между популяциями достаточно интенсивен, чтобы поддерживать их генетическое сходство.

Таблица 2. Показатели гетерозиготности для каждой популяции овец
Table 2. Heterozygosity rates for each sheep population

Популяция Population	Порода Breed	n	He	Ho	Na	Ne	H'
1	Дагестанская горная Dagestan Mountain	20	0,878	0,95	14	8,16	2,35122
2	Романовская Romanov	59	0,912	1,00	18	11,38	2,62808
3	Романовская Romanov	10	0,630	0,70	5	2,70	1,23484
4	Романовская Romanov	30	0,901	0,90	16	10,11	2,50496
5	Романовская Romanov	39	0,886	0,97	18	8,77	2,46242
6	Дорпер Dorper	25	0,874	0,96	14	7,91	2,29812
7	Помеси (эдильбаевская х калмыцкая) Crossbreeds (Edilbaev x Kalmyk)	36	0,963	1,00	42	27,28	3,53265
8	Акжаикская Akzhaik	23	0,957	0,96	32	23,00	3,31821
9	Суффолк Suffolk	4	0,688	1,00	4	3,20	1,25548

Примечание: n – количество особей в популяции. Ho – наблюдаемая гетерозиготность, He – ожидаемая гетерозиготность, Na – наблюдаемое число аллелей, Ne – эффективное число аллелей, H' – индекс Шеннона

Note: n – number of individuals in the population; Ho – observed heterozygosity; He – expected heterozygosity; Na – observed number of alleles; Ne – effective number of alleles; H' – Shannon index

Матрица генетических расстояний Nei

На основании расчётов стандартного генетического расстояния Nei между популяциями было выявлено, что генетическая дифференциация между отдельными группами домашних овец варьируется в достаточно широком диапазоне (табл. 3). Диагональные элементы матрицы, не равняются нулю, так как отражают уровень внутрипопуляционного генетического разнообразия (внутригрупповую гетерогенность) и варьируют от 1,244 (Популяция 3) до 1,695 (Популяция 1), что связано с

высоким внутрипопуляционным полиморфизмом гена DRB1. Межпопуляционные расстояния находились в диапазоне от 1,794 (Популяция 2 – Популяция 4) до 2,300 (Популяция 1 – Популяция 3), отражая межгрупповую гетерогенность. Наибольшая дифференциация наблюдалась в отношении Популяции 3: её расстояния до остальных популяций превышали 2,100 (максимум: 2,300 с Популяция 1). Наименьшие межпопуляционные расстояния зафиксированы между популяциями 2 – 4 (1,794), 2 – 6 (1,820) и 4 – 6 (1,913).

Таблица 3. Попарная матрица среднего генотипического генетического расстояния между популяциями овец
Table 3. Pairwise matrix of average genotypic genetic distance between sheep populations

1	2	3	4	5	6	7	8	Популяция Population
1,695	1,953	2,300	2,060	2,056	2,032	1,971	2,011	1
	1,677	2,103	1,794	1,866	1,820	1,888	1,991	2
		1,244	2,267	1,918	2,140	2,225	2,291	3
			1,867	1,960	1,913	1,984	2,077	4
				1,848	1,982	2,037	2,075	5
					1,640	1,933	2,012	6
						1,906	1,996	7
							2,000	8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения показательности и репрезентативности данных, получаемых в процессе исследования аллелофонда популяций, необходимо поддерживать выборку исследуемых животных более 30 ($n \geq 30$). Кроме популяций 3 и 9 (из-за малого размера выборки ($n \leq 10$) в каждой группе присутствовали уникальные аллели, не

встречающиеся у других исследуемых животных. Для популяции 1: 16:07, 16:09, 16:01, 01:03:02; для популяции 2: 20:04, 29:01, 17:04; для популяции 4: 12:03; для популяции 5: 03:14, 01:04; для популяции 6: 14:02; для популяции 7: 05:01, 15:03, 03:11, 15:02, 16:06, 19:02, 03:09, 03:07, 01:02, 19:04, 25:03, 25:02, 16:05, 16:08; для популяции 8: 16:02:01, 16:12, 08:02, 08:10, 12:01, 16:02:02, 01:05, 08:04.

Уникальными аллелями, обнаруженными у овец романовской породы в рамках проведённого исследования, стали 03:02, 03:10, 20:04, 29:01, 17:04, 12:03, 13:01, 03:14, 01:04. Наиболее распространёнными аллелями среди популяций (частота встречаемости > 4 %) стали 20:01, 03:01, 20:02, 04:02, 09:01, 03:08, 07:01.

Часто встречающийся вариант аллеля 20:01 по данным литературы может быть ассоциирован с увеличением веса ягнят при отъеме и половозрелости, а также со среднесуточным приростом. Наличие у особей этого же гаплотипа показывало тенденцию высокой жизнеспособности, что выражалось увеличением общего количества рожденных ягнят и числом ягнят, родившихся живыми [25]. Также, распространённый среди исследуемых популяций аллель 21:01 ассоциируется с более низким уровнем интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови [25]. Генотипы DRB1 коррелируют с общим сывороточным белком, глобулинами: α 2-глобулинами, β -глобулинами и γ -глобулинами. Отсюда, овцы значительно отличаются друг от друга по устойчивости к нематодной инфекции, большая часть этих различий связана с генетическими различиями, особенно в иммунном ответе. Кроме того, по данным исследований, вариант аллеля 11:01 ассоциирован с повышенным уровнем резистентности к кишечным паразитам [26]. В ходе исследования данный аллель обнаружен не был, но часто был идентифицирован вариант 11:02, очень схожий по нуклеотидному составу. Возможно, данный вариант также может влиять на уровень паразитарной устойчивости у овец.

Анализ параметров генетического разнообразия локуса DRB1 выявил значительные межпопуляционные различия в структуре аллелофонда у исследованных пород овец (табл. 2). Популяция 7 (помеси эдильбаевская х калмыцкая) и Популяция 8 (акжайская) продемонстрировали наиболее высокие значения ожидаемой гетерозиготности ($H_e = 0,963$ и $0,957$), эффективного числа аллелей ($N_e = 27,28$ и $23,00$) и индекса Шеннона ($H' = 3,53$ и $3,32$). Это подтверждает данные о гипервариабельности гена DRB1, характерной для неуправляемых скрещиваний и аборигенных пород, исторически адаптированных к разнообразным патогенным ландшафтам.

Романовская (Популяция 3, $N=10$) и сиффолк (Популяция 9, $N=4$) показали минимальные значения H_e ($0,630$ и $0,688$) и N_e (5 и 4 аллеля). Столь резкое снижение объясняется эффектом бутылочного горлышка, инбридингом в изолированных хозяйствах и направленной селекцией на продуктивные признаки в ущерб иммуногенетическому разнообразию. Но также, на данные показатели непосредственно влияет и малый размер исследуемых популяций, что оказывает значительный эффект на рассчитываемые параметры. Снижение N_e и H' у малых выборок подчеркивает необходимость репрезентативного объема данных (>30 особей) для корректной оценки генетического разнообразия МНС.

Во всех популяциях, кроме Популяции 4 (романовская, $H_o=H_e=0,90$), наблюдался избыток гетерозигот. Это подтверждает действие балансирующего отбора на локус DRB1, поддерживающего гетерозиготность для усиления иммунного ответа. Высокое разнообразие у дагестанской горной ($H_e=0,878$), романовских ($H_e>0,886$) и дорпер ($H_e=0,874$) пород отражает их адаптационный потенциал. Повышенные значения помесной Популяции 7 объясняются интрогрессией аллелей от двух филогенетически

дивергентных групп (эдильбаевская х калмыцкая). Показатели Популяции 8 (акжайская) согласуются с данными по другим аборигенным породам Казахстана, где многовековая кочевая система содержания способствовала накоплению аллельного разнообразия. Сохранение гетерозиготности у романовских и дорпер критически важно для селекции особей по устойчивости к болезням.

Ненулевые диагональные значения матрицы (1,244–1,695) указывают на значимое внутрипопуляционное генетическое разнообразие, характерное для адаптивных локусов иммунного ответа, таких как DRB1. Особенно высокая гетерогенность в Популяции 1 (1,695) может объясняться исторической интрогрессией или большей эффективной численностью, тогда как минимальное значение у Популяции 3 (1,244) предполагает эффект бутылочного горлышка или инбридинг. Резкая дифференциация Популяции 3 от всех популяций (расстояния $>2,100$) свидетельствует о её длительной изоляции, возможно, связанной с географическими барьерами или селективным давлением патогенов. Напротив, кластер Популяция 2 – 4 – 6 (расстояния $<1,920$) отражает активный генетический обмен, обусловленный общим происхождением или миграциями. Эти закономерности согласуются с ролью DRB1 в адаптации к локальным патогенным ландшафтам и подчеркивают влияние дрейфа генов на малочисленные популяции (например, Популяция 3). Для верификации гипотез необходимы дополнительные данные о географическом распределении, истории управления стадами и патогенной нагрузке в регионах происхождения популяций.

Дисперсионный анализ популяций продемонстрировал доминирование внутрииндивидуального разнообразия (95 %), что согласуется с гипервариабельным статусом локуса DRB1, где балансирующий отбор поддерживает аллельное разнообразие. Значимая, но слабая общая дифференциация ($F_{ST} = 5,2\%$) характерна для адаптивных генов МНС у домашних животных, чья эволюция определяется селективным давлением патогенов, а не географической изоляцией. Минимальный вклад межрегиональных различий (0,76 %) при сохранении популяционной структуризации внутри регионов ($F_{SR} = 4,4\%$) предполагает историческую однородность генофонда по исследуемым регионам, локальные эффекты дрейфа генов или микроландшафты.

Отрицательное значение F_{IS} подтверждает отсутствие инбридинга и соответствует роли DRB1 в поддержании гетерозиготного преимущества против патогенов. Умеренный поток генов ($N_m = 4,6$) объясняет слабую дифференциацию, выявленную ранее в матрице генетических расстояний.

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены аллельные варианты гена DRB1 у овец различных пород, а также рассмотрены известные из литературы ассоциации некоторых аллелей с продуктивными и адаптивными признаками. Следует отметить, что настоящая работа опиралась только на генетические данные животных. В связи с этим, будущие исследования должны предусматривать комбинацию как генотипирования, так и полевых наблюдений и фенотипических измерений, включая устойчивость к заболеваниям и продуктивность в конкретных экологических условиях среды. Такой комплексный подход позволит подтвердить или уточнить выявленные ассоциации и повысить

практическую ценность данных для селекционных программ и оценки здоровья животных.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00197 (<https://rscf.ru/project/24-26-00197/>).

ACKNOWLEDGMENT

The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 24-26-00197 (<https://rscf.ru/project/24-26-00197/>).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Davies G., Stear M.J., Benothman M., Abuagob O., Kerr A., Mitchell S., Bishop S.C. Quantitative trait loci associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep // *Heredity (Edinb)*. 2006. V. 96. N 3. P. 252–258. <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800788>.
- Vasoya D., Oliveira P. S., Muriel L.A., Tzelos T., Vrettou Ch., Morrison W.I., Ferreira de Miranda Santos I.K., Connelley T. High throughput analysis of MHC-I and MHC-DR diversity of Brazilian cattle populations // *HLA*. 2021. V. 98. N 2. P. 93–113. <https://doi.org/10.1111/tan.14339>
- Vasoya D., Connelley T., Tzelos T., Todd H., Ballingall K.T. Large scale transcriptional analysis of MHC class I haplotype diversity in sheep // *HLA*. 2024. V. 103. N 2. Article id: e15356. <https://doi.org/10.1111/tan.15356>
- Марзанова С.Н., Фатахов К.Ф., Девришов Д.А., Марзанов Н.С. Связь локусов главного комплекса гистосовместимости у овец (OLA) с резистентностью и восприимчивостью их к паразитозам // Ветеринария. 2024. N 7. С. 28–33. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2024.27.7.28-33>
- Марзанова С.Н., Девришов Д.А., Фатахов К.Ф., Марзанов Н.С. Состояние исследований главного комплекса гистосовместимости (OLA) у овец // Аграрная наука. 2025. Т. 390. N 1. С. 93–99. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-390-01-93-99>
- Herrmann-Hoesing L.M., White S.N., Mousel M.R., Lewis G.S., Knowles D.P. Ovine progressive pneumonia provirus levels associate with breed and Ovar-DRB1 // *Immunogenetics*. 2008. V. 60. N 12. P. 749–758. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-41-17>
- Gowane G.R., Sharma P., Kumar R., Misra S.S., Alex R., Vohra V., Chhotaray S., Dass G., Chopra A., Kandalkar Y., Vijay V., Choudhary A., Magotra A., Rajendran R. Cross-population genetic analysis revealed genetic variation and selection in the Ovar-DRB1 gene of Indian sheep breeds // *Animal Biotechnology*. 2023. V. 34. N 7. P. 2928–2939. <https://doi.org/10.1080/10495398.2022.2125404>
- Gowane G.R., Sharma P., Kumar R., Misra S.S., Alex R., Vohra V., Chhotaray S., Sharma N., Chopra A., Kandalkar Y., Choudhary A., Magotra A. Population-wide genetic analysis of OvarDQA1 and DQA2 loci across sheep breeds in India revealed their evolutionary importance and fitness of sheep in a tropical climate // *Animal Biotechnology*. 2023. V. 34. N 9. P. 4645–4657. <https://doi.org/10.1080/10495398.2023.2180010>
- Salim B., Nakao R., Chatanga E., Marcuzzi O., Ahmed Eissawi M., Almathen F., Hanotte O., Giovambattista G. Exploring genetic diversity and variation of Ovar-DRB1 gene in Sudan Desert sheep using targeted next-generation sequencing // *BMC Genomics*. 2024. V. 25. N 1. P. 2–15. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10053-39>
- Mahdy E.A., Mäkinen A., Chowdhary B.P., Andersson L., Gustavsson I. Chromosomal localization of the ovine major histocompatibility complex (OLA) by *in situ* hybridization // *Hereditas*. 1989. V. 111. N 1. P. 87–90. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1989.tb00381.x>
- Ballingall K.T., Fardoe K., McKeever D.J. Genomic organisation and allelic diversity within coding and non-coding regions of the Ovar-DRB1 locus // *Immunogenetics*. 2008. V. 60. N 2. P. 95–103.
- Bay V., Keleş M., Aymaz R., Hatipoğlu E., Öner Y., Yaman Y. Documentation of extensive genetic diversity in the Ovar-DRB1 gene in native Turkish sheep // *Animal Biotechnology*. 2021. V. 32. N 4. P. 507–518.
- Buzan E., Pokorný B., Urzi F., Duniš L., Bončina A., Iacolina L., Šprem N., Stipoljev S., Mereu P., Leoni G., Pirastru M., Safner T. Genetic variation of European mouflon depends on admixture of introduced individuals // *Mammal Research*. 2023. N 69. P. 145–158. <https://doi.org/10.1007/s13364-023-00726-x>
- Ballingall K.T., Tassi R. Sequence-based genotyping of the sheep MHC class II DRB1 locus // *Immunogenetics*. 2010. V. 62. N 1. P. 31–39.
- Polat M., Aida Y., Takeshima S.N., Aniwhashi J., Halik M. The diversity of major histocompatibility complex class II DRB1 gene in sheep breeds from Xinjiang, China // *Tissue Antigens*. 2015. V. 85. N 1. P. 50–57. <https://doi.org/10.1111/tan.12480>
- Yaman Y., Bay V., Aymaz R., Keleş M., Öner Y., Teferedegn E.Y., Ün C. A novel 2 bp deletion variant in Ovine-DRB1 gene is associated with increased Visna/maedi susceptibility in Turkish sheep // *Scientific Reports*. 2021. V. 11. Article id: 14435. p. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93864-8>
- Huang W., Dicks K.L., Hadfield J.D., Johnston S.E., Ballingall K.T., Pemberton J.M. Contemporary selection on MHC genes in a free-living ruminant population // *Ecology Letters*. 2022. V. 25. N 4. P. 828–838. <https://doi.org/10.1111/ele.13957>
- Stear M., Preston S., Piedrafita D., Donskow-Tysonewska K. The Immune Response to Nematode Infection // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. V. 24. Article id: 2283. pp. 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms24032283>
- Омарова Ф.А., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Главный комплекс гистосовместимости: история открытия, эволюция, строение, значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Трансплантология. 2023. Т. 15. N 2. С. 251–265. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-251-265>
- Shen H., Han G., Jia B., Jiang S., Du Y. MHC-DRB1/DQB1 Gene Polymorphism and Its Association with Resistance/Susceptibility to Cystic Echinococcosis in Chinese Merino Sheep // *Journal of Parasitology Research*. 2014. Article id: 272601. P. 1–7. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/272601>
- Esmailnejad A., Ganjiani V., Hosseini-Nasab E., Nazifi S. Association of Ovar-DRB1 alleles with innate immune responses in sheep // *Veterinary Medicine and Science*. 2022. V. 8. N 2. P. 752–757. <https://doi.org/10.1002/vms3.683>
- Марзанова С.Н., Девришов Д.А., Жучков В.А., Николаева Е.А., Марзанов Н.С. Сравнение аллелей гена DRB1 двух популяций овец романовской породы методами рестрикционного картирования и секвенирования // Биотехнология. 2025. Т. 41. N 1. С. 21–33. <https://doi.org/10.56304/S0234275825010090>
- Maccari G., Robinson J., Barker D.J., Yates A.D., Hammond J.A., Marsh S.G.E. The 2024 IPD-MHC database update: a comprehensive resource for major histocompatibility complex studies // *Nucleic Acids Research*. 2025. V. 53. N D1. P. D457–D461. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae932.24>
- Peakall R., Smouse P.E. GenAIEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research - an update // *Bioinformatics*. 2012. V. 28. N 19. P. 2537–2539. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts460>
- Cinar M.U., Mousel M.R., Herrmann-Hoesing L.M., Taylor J.B., White S.N. Ovar-DRB1 haplotypes *2001 and *0301 are associated with sheep growth and ewe lifetime prolificacy // *Gene*. 2016. V. 595. N 2. P. 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.004>
- Hassan M., Good B., Hanrahan J.P., Campion D., Sayers G., Mulcahy G., Sweeney T. The dynamic influence of the DRB1*1101 allele on the resistance of sheep to experimental *Teladorsagia circumcincta* infection // *Veterinary Research*. 2011. V. 42. N 46. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-46>

REFERENCES

- Davies G., Stear M.J., Benothman M., Abuagob O., Kerr A., Mitchell S., Bishop S.C. Quantitative trait loci associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep. *Heredity (Edinb)*, 2006, vol. 96, no. 3, pp. 252–258. <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800788>
- Vasoya D., Oliveira P.S., Muriel L.A., Tzelos T., Vrettou Ch., Morrison W.I., Ferreira de Miranda Santos I.K., Connelley T. High throughput analysis of MHC-I and MHC-DR diversity of Brazilian cattle populations. *HLA*, 2021, vol. 98, no. 2, pp. 93–113. <https://doi.org/10.1111/tan.14339>
- Vasoya D., Connelley T., Tzelos T., Todd H., Ballingall K.T. Large scale transcriptional analysis of MHC class I haplotype diversity in sheep. *HLA*, 2024, vol. 103, no. 2, article id: e15356. <https://doi.org/10.1111/tan.15356>

4. Marzanova S.N., Fatakhov K.F., Devrishova D.A., Marzanov N.S. Relationship of loci of the major histocompatibility complex in sheep (OLA) with their resistance and susceptibility to parasitoses. *Veterinary science*, 2024, no. 7, pp. 28–33. (In Russian) <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2024.27.7.28-33>
5. Marzanova S.N., Devrishova D.A., Fatakhov K.F., Marzanov N.S. Status of research on the major histocompatibility complex (OLA) in sheep. *Agricultural science*, 2025, vol. 390, no. 1, pp. 93–99. (In Russian) <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2025-390-01-93-99>
6. Herrmann-Hoesing L.M., White S.N., Mousel M.R., Lewis G.S., Knowles D.P. Ovine progressive pneumonia provirus levels associate with breed and Ovar-DRB1. *Immunogenetics*, 2008, vol. 60, no. 12, pp. 749–758. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-41-17>
7. Gowane G.R., Sharma P., Kumar R., Misra S.S., Alex R., Vohra V., Chhotaray S., Dass G., Chopra A., Kandalkar Y., Vijay V., Choudhary A., Magotra A., Rajendran R. Cross-population genetic analysis revealed genetic variation and selection in the Ovar-DRB1 gene of Indian sheep breeds. *Animal Biotechnology*, 2023, vol. 34, no. 7, pp. 2928–2939. <https://doi.org/10.1080/10495398.2022.2125404>
8. Gowane G.R., Sharma P., Kumar R., Misra S.S., Alex R., Vohra V., Chhotaray S., Sharma N., Chopra A., Kandalkar Y., Choudhary A., Magotra A. Population-wide genetic analysis of OvarDQA1 and DQA2 loci across sheep breeds in India revealed their evolutionary importance and fitness of sheep in a tropical climate. *Animal Biotechnology*, 2023, vol. 34, no. 9, pp. 4645–4657. <https://doi.org/10.1080/10495398.2023.2180010>
9. Salim B., Nakao R., Chatanga E., Marcuzzi O., Ahmed Eissawi M., Almathen F., Hanotte O., Giovambattista G. Exploring genetic diversity and variation of Ovar-DRB1 gene in Sudan Desert sheep using targeted next-generation sequencing. *BMC Genomics*, 2024, vol. 25, no. 1, pp. 2–15. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10053-39>
10. Mahdy E.A., Mäkinen A., Chowdhary B.P., Andersson L., Gustavsson I. Chromosomal localization of the ovine major histocompatibility complex (OLA) by in situ hybridization. *Hereditas*, 1989, vol. 111, no. 1, pp. 87–90. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1989.tb00381.x>
11. Ballingall K.T., Fardoe K., McKeever D.J. Genomic organisation and allelic diversity within coding and non-coding regions of the Ovar-DRB1 locus. *Immunogenetics*, 2008, vol. 60, no. 2, pp. 95–103.
12. Bay V., Keleş M., Aymaz R., Hatipoğlu E., Öner Y., Yaman Y. Documentation of extensive genetic diversity in the Ovar-DRB1 gene in native Turkish sheep. *Animal Biotechnology*, 2021, vol. 32, no. 4, pp. 507–518.
13. Buzan E., Pokorný B., Urzi F., Duniš L., Bončina A., Iacolina L., Šprem N., Stipoljev S., Mereu P., Leoni G., Pirastru M., Safner T. Genetic variation of European mouflon depends on admixture of introduced individuals. *Mammal Research*, 2023, no. 69, pp. 145–158. <https://doi.org/10.1007/s13364-023-00726-x>
14. Ballingall K.T., Tassi R. Sequence-based genotyping of the sheep MHC class II DRB1 locus. *Immunogenetics*, 2010, vol. 62, no. 1, pp. 31–39.
15. Polat M., Aida Y., Takeshima S.N., Aniwashti J., Halik M. The diversity of major histocompatibility complex class II DRB1 gene in sheep breeds from Xinjiang, China. *Tissue Antigens*, 2015, vol. 85, no. 1, pp. 50–57. <https://doi.org/10.1111/tan.12480>
16. Yaman Y., Bay V., Aymaz R., Keleş M., Öner Y., Teferedegn E.Y., Ün C. A novel 2 bp deletion variant in Ovine-DRB1 gene is associated with increased Visna/maedi susceptibility in Turkish sheep. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, article id: 14435, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93864-8>
17. Huang W., Dicks K.L., Hadfield J.D., Johnston S.E., Ballingall K.T., Pemberton J.M. Contemporary selection on MHC genes in a freerliving ruminant population. *Ecology Letters*, 2022, vol. 25, no. 4, pp. 828–838. <https://doi.org/10.1111/ele.13957>
18. Stear M., Preston S., Piedrafita D., Donskow-Tysoniewska K. The Immune Response to Nematode Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, article id: 2283, pp. 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms24032283>
19. Omarova F.A., Drokov M.Yu., Khamaganova E.G. Major histocompatibility complex: history of discovery, evolution, structure, significance for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*, 2023, vol. 15, no. 2, pp. 251–265. (In Russian) <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-251-265>
20. Shen H., Han G., Jia B., Jiang S., Du Y. MHC-DRB1/DQB1 Gene Polymorphism and Its Association with Resistance/Susceptibility to Cystic Echinococcosis in Chinese Merino Sheep. *Journal Parasitology Research*, 2014, article id: 272601, pp. 1–7. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/272601>
21. Esmailnejad A., Ganjiani V., Hosseini-Nasab E., Nazifi S. Association of Ovar-DRB1 alleles with innate immune responses in sheep. *Veterinary Medicine and Science*, 2022, vol. 8, no. 2, pp. 752–757. <https://doi.org/10.1002/vms3.683>
22. Marzanova S.N., Devrishova D.A., Zuchkova V.A., Nikolaeva E.A., Marzanov N.S. Comparison of DRB1 Gene Alleles in Two Populations of Romanov Sheep Breed by Restriction Mapping and Sequencing. *Biotechnology*, 2025, vol. 41, no. 1, pp. 21–33. (In Russian) DOI: 10.56304/S0234275825010090
23. Maccari G., Robinson J., Barker D.J., Yates A.D., Hammond J.A., Marsh S.G.E. The 2024 IPD-MHC database update: a comprehensive resource for major histocompatibility complex studies. *Nucleic Acids Research*, 2025, vol. 53, no. D1, pp. D457–D461. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae932>
24. Peakall R., Smouse P.E. GenAIEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research—an update. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 19, pp. 2537–2539. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts460>
25. Cinar M.U., Mousel M.R., Herrmann-Hoesing L.M., Taylor J.B., White S.N. Ovar-DRB1 haplotypes *2001 and *0301 are associated with sheep growth and ewe lifetime prolificacy. *Gene*, 2016, vol. 595, no. 2, pp. 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.004>
26. Hassan M., Good B., Hanrahan J. P., Campion D., Sayers G., Mulcahy G., Sweeney T. Sweeney. The dynamic influence of the DRB1*1101 allele on the resistance of sheep to experimental *Teladorsagia circumcincta* infection. *Veterinary Research*, 2011, vol. 42, no. 46, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-46>

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Давудай А. Девришов, Нурбий С. Марзанов, Саида Н. Марзанова разработали концепцию исследования, руководили проектом, проанализировали данные и отредактировали статью. Саида Н. Марзанова, Владислав А. Жучков, Елизавета А. Николаева провели исследование и статистическую обработку данных. Владислав А. Жучков, Нурбий С. Марзанов, Саида Н. Марзанова написали статью и провели статистическую обработку данных. Курбан Ф. Фатахов, Кайрлы Г. Есенгалиев, Айнур М. Давлетова, Ерсан С. Нысанов собрали биологические образцы. Все авторы в равной степени несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Davuday A. Devrishov, Nurbiy S. Marzanov and Saida N. Marzanova undertook study conceptualization, project administration, data analysis, article editing. Saida N. Marzanova, Vladislav A. Zhuchkov and Elizaveta A. Nikolaeva research and statistical data processing. Vladislav A. Zhuchkov, Nurbiy S. Marzanov and Saida N. Marzanova wrote the article and processed statistical data. Kurban F. Fatakhov, Kairly G. Yesengaliev, Ainur M. Davletova and Ersain S. Nysanov collected biological samples. All authors are equally responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Давудай А. Девришов / Davuday A. Devrishov <https://orcid.org/0000-0002-1747-2800>
Саида Н. Марзанова / Saida N. Marzanova <https://orcid.org/0000-0001-9895-8046>
Владислав А. Жучков / Vladislav A. Zhuchkov <https://orcid.org/0009-0008-7536-1325>
Нурбий С. Марзанов / Nurbiy S. Marzanov <https://orcid.org/0000-0003-0708-6196>
Елизавета А. Николаева / Elizaveta A. Nikolaeva <https://orcid.org/0000-0002-3678-9926>
Курбан Ф. Фатахов / Kurban F. Fatakhov <https://orcid.org/0000-0003-0427-8977>
Кайрлы Г. Есенгалиев / Kairly G. Yesengaliev <https://orcid.org/0000-0002-8820-5507>
Айнур М. Давлетова / Ainur M. Davletova <https://orcid.org/0000-0002-3178-3277>
Ерсанын С. Нысанов / Ersain S. Nysanov <https://orcid.org/0009-0003-2168-970803>