

**Влияние полиморфизма гена PON1 на уровень параоксоназы-1
и биохимические показатели сыворотки крови крупного рогатого скота
голштинской породы**

Наталья Юрьевна Сафина, Шамиль Касымович Шакиров, Эльза Равилевна Гайнутдинова, Зилия Фидайлевна Фаттахова
Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань, Россия
e-mail: natysafina@gmail.com

Аннотация. Окислительно-восстановительный статус выполняет ведущую функцию в метаболизме, влияя на стабильное протекание множества физиологических реакций. Управление внутриклеточными ферментативными антиоксидантами происходит под влиянием как диетического, так и генетического контроля. Влияние высоких концентраций фермента параоксоназы-1 оказывает положительное влияние на организм, поддерживая его устойчивость к окислительному стрессу. Целью исследования являлось изучение полиморфизма промоторного региона гена PON1 (-211 A/G) в ассоциации с биохимическими показателями сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы. Генотипирование ДНК 148 голов коров голштинской породы проводили методом ПЦР-ПДРФ. В результате идентификации было установлено три генотипа: AA, GA и GG – 31,8 % (47 гол.), 49,3 % (73 гол.) и 18,9 % (28 гол.), а наблюдаемое распределение аллелей A и G составило – 0,564 и 0,436. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена PON1 и уровня параоксоназы-1 указывает на то, что в зависимости от генотипа изменяется активность этого фермента, вследствие чего наблюдается варьирование биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы.

Ключевые слова: ген PON1; ПЦР-ПДРФ; параоксоназа-1; сыворотка крови; крупный рогатый скот.

Для цитирования: Сафина Н. Ю., Шакиров Ш. К., Гайнутдинова Э. Р., Фаттахова З. Ф. Влияние полиморфизма гена PON1 на уровень параоксоназы-1 и биохимические показатели сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы // Аграрный научный журнал. 2022. № 8. С. 61–65. <http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i8pp61-65>.

VETERINARY MEDICINE AND ZOOTECHNICS

Original article

**The effect of polymorphism of PON1 gene on paraoxonase-1 levels
and biochemical parameters of the blood serum in Holstein cattle**

Natalia Yu. Safina, Shamil K. Shakirov, Elza R. Gaynutdinova, Ziliya F. Fattakhova
Tatar Research Institute of Agriculture, FRC Kazan Scientific Center of RAS, Kazan, Russia
e-mail: natysafina@gmail.com

Abstract. The redox state status serves a leading function in metabolism, affecting the stable course of many physiological reactions. Operation of intracellular enzymatic antioxidants is affected by both dietary and genetic control. The influence of high concentrations of the paraoxonase-1 enzyme has a positive effect, maintaining the body's resistance to oxidative stress. The aim of the research was to study the polymorphism of the promoter region of the PON1 gene (-211 A/G) in association with the biochemical parameters of the blood serum of Holstein cattle. DNA genotyping 148 Holstein cows were performed by PCR-RFLP. As a result of identification, three genotypes were established: AA – 31.8% (47 animals), GA – 49.3% (73 animals) and GG – 18.9% (28 animals), and the observed frequency of alleles A and G was – 0.564 and 0.436. An analysis of the relationship between the PON1 gene polymorphism and the level of paraoxonase-1 indicates that, depending on the genotype, the activity of these enzyme changes, as a result of which there is a variation in the biochemical parameters of the blood serum of Holstein cattle.

Keywords: PON1 gene; PCR-RFLP; paraoxonase-1; blood serum; cattle.

For citation: Safina N. Yu., Shakirov Sh. K., Gaynutdinova E. R., Fattakhova Z. F. The effect of polymorphism of PON1 gene on paraoxonase-1 levels and biochemical parameters of the blood serum in Holstein cattle. Agrarnyy nauchnyy zhurnal = Agrarian Scientific Journal. 2022;(8):61–65. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i8pp61-65>.

Введение. Республика Татарстан является лидером по производству молока в Российской Федерации. По данным, предоставленным Росстатом, в 2021 г. сельскохозяйственными товаропроизводителями различного уровня организации в Республике Татарстан было получено 1958,7 тыс. т молока. По сравнению с 2020 г. прирост составил 0,8 % [1]. При современных технологиях производства молока неизменность скоординированных реакций, направленных на сохранение динамического равновесия организма животных, – один из наиболее значимых аспектов в поддержании здоровья, продуктивных и репродуктивных качеств и полноценном раскрытии генетического потенциала. Окислительно-восстановительный статус наряду с энергетическим балансом осуществляет ведущую функцию в метаболизме, влияя на стабильное протекание множества физиологических реакций [2].





В современном понимании стресс у животных – это внешнее событие или состояние, которое усиливает нагрузку на биологическую систему. Реакция животных на стресс связана с расходом энергии для устранения или уменьшения воздействия стресса [12]. Управление внутриклеточными ферментативными антиоксидантами происходит под влиянием как диетического, так и генетического контроля. В период усиления образования активных форм кислорода в момент гипероксии и гипоксии наблюдается повышение уровня ферментов антиоксидантной системы внутри клеток. По мнению Л.Т. Рязанцева, это связано с механизмами, поддерживающими устойчивость организма к окислительному стрессу [4]. Динамика уровня содержания липидов и их фракций в мембранах клеток организма в частности и в плазме крови в целом нормализуется посредством воздействия антиоксидантов.

Фермент параоксоназа -1 вырабатывается в печени, хотя локально синтез происходит в нескольких типах тканей, секретируется в кровь, является антиоксидантом, входит в сложную систему антиоксидантной защиты организма [3]. PON1 имеет свободный и мембраносвязанный вид. Впервые параоксоназа-1 была идентифицирована вследствие своей особенности гидролизовать – катализировать расщепление Р-О связей, детоксифицировать и устранять такие органофосфаты, как параксон и канцерогенные жирорастворимые радикалы, высокотоксичный эффект которых в организме обуславливается их способностью необратимо связывать холинэстеразу и противодействовать ее функциональной активности. Его количество напрямую зависит от протекающих воспалительных процессов в организме, циркулируя в ассоциации с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) [9]. Антиоксидантные свойства ЛПВП, которые являются следствием того, что PON1 является их компонентом, проявляются в ингибировании окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и клеточных мембран. Также сообщалось, что в ранний послеродовой период окислительный стресс усиливается, уровень параоксоназы снижается, при этом наблюдается положительное влияние высоких концентраций PON1 на организм [8].

Ген *bovine* PON1, кодирующий белок параоксоназы, картирован на 4-й хромосоме (NCBI GenBank Accession NC_037331.1. (12542349..12576241, доп.)), имеет длину 33168 п.о. и молекулярную массу 43 000–45 000, содержит 9 экзонов и 8 интронов, состоит из 355 аминокислот [21]. Полиморфизм в гене PON1 существенно влияет на каталитическую способность фермента и его гидролитическую активность. По данным V. H. Brophy et al., полученным при исследовании людей, некоторые SNP гена PON1 оказывают влияние на экспрессию и ферментативную активность сывороточного PON1 [10].

В доступной нам литературе показаны исследования SNP в промоторном регионе гена PON1 [11, 18, 19] у коров в Бразилии и экзонах 4, 6, 8, 9 гена PON1 [15, 21] у коров в Китае. В положении 221 во фрагменте длиной 828 п.о. в области промотора гена PON1 замена аргина на глутамин (Arg→Gln, A/G) сопряжена с общей реакцией организма на повреждения (реакция острой фазы), что делает этот маркер интересным для отбора коров с лучшим ответом на воспалительные процессы в организме [18, 19]. Этот полиморфизм был тесно связан с активностью PON1 в сыворотке [19] и интервалом от зачатия до отела (продолжительностью стельности) [18].

Ранее нами были проведены лабораторные и научно-производственные эксперименты по изучению полиморфизма гена параоксоназа-1 (-221) на поголовье голштинского скота отечественной селекции. Установлены ассоциации с признаками молочной продуктивности, качественного состава молока, персистентности и показателями воспроизводительной функции [5, 17]. Взаимосвязи полиморфизма гена PON1 (-221) с показателями живой массы в различные возрастные периоды не были статистически значимы.

Принимая во внимание наши предыдущие исследования, а также новые сведения других ученых об экспрессии и функциональной активности параоксоназы, целью этой работы стало изучение полиморфизма промоторного региона гена PON1 (-221 A/G) в ассоциации с биохимическими показателями сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы.

Методика исследований. В ходе опыта в отделе агробиологических исследований ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН методом ПЦР-ПДРФ проводилось ДНК-тестирование образцов биологического материала 148 голов коров голштинской породы отечественной селекции СХПК «Племзавод им. Ленина» Актинского района Республики Татарстан. Для выявления полиморфизма в промоторе гена PON1 (-221 A/G) использовалась ранее апробированная методика [5, 19].

Биохимический анализ сыворотки крови проводился в лаборатории «ВетТест» (Россия) по общепринятым методам. Уровень активности параоксоназы-1 измеряли методом ИФА на анализаторе Multiskan FC (Thermo Scientific, США) с использованием комплекта реагентов «БиоХимМак» (Россия) согласно инструкции производителя.

Степень значимости достоверных различий полученных результатов определяли по критерию *t*-Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследований. Генотипированием с использованием эндонуклеазы рестрикции *Bsc4I* (*Bacillus schlegelii* 4) (СибЭнзим, Россия) во фрагменте длиной 828 п.о. в области промотора гена PON1 (-221 Arg→Gln, A/G) было установлено три генотипа: AA, GA и GG. Частота встречаемости их соответственно составила 31,8 % (47 гол.), 49,3 % (73 гол.) и 18,9 % (28 гол.), а наблюдаемое распределение аллелей А и G – 0,564 и 0,436.

Исследуемое поголовье было условно поделено на группы, согласно установленному генотипу. Для каждой группы животных был проведен биохимический анализ проб сыворотки крови по показателям белкового, липидного, ферментного обмена, минерального состава, а также иммуноферментный анализ содержания параоксоназы-1.

**Уровень параоксоназы-1 и других биохимических показателей в сыворотке крови
коров голштинской породы с разными генотипами гена PON1**

Показатель	AA (n = 47)	GA (n = 73)	GG (n = 28)
Параоксоназа-1, Ед/мл	162,5±11,68	173,3±10,65 ^c	195,9±11,93 ^a
Холестерол, ммоль/л	4,02±0,04	4,14±0,04 ^c	4,72±0,06 ^{a,b}
Триглицериды, ммоль/л	0,070±0,002	0,072±0,006 ^c	0,100±0,005 ^{a,b}
Липаза, Ед/л	2,90±0,01	6,00±0,08 ^c	5,99±0,06 ^a
Общий белок, г/л	89,1±1,30	91,9±0,70 ^b	88,7±0,83
Альбумин, г/л	35,6±0,27	42,9±0,54 ^c	44,5±0,67 ^a
Мочевина, ммоль/л	6,89±0,14	7,23±0,11 ^c	7,91±0,17 ^b
АСТ, Ед/л	139,9±4,89	129,6±7,62	174,5±7,55 ^{a,b}
АЛТ, Ед/л	32,1±0,92	32,2±1,01	35,4±0,59 ^{a,b}
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,70±0,05	0,61±0,04	0,74±0,03 ^b
Са, ммоль/л	2,19±0,02 ^c	2,08±0,04	2,12±0,03
Р, ммоль/л	2,04±0,06 ^c	1,84±0,04	2,02±0,02 ^b

Примечание: достоверные различия: а – между генотипами GG и AA; b – между генотипами GG и GA; c – между генотипами GA и AA.

Согласно полученным результатам (см таблицу) уровень параоксоназы-1 в сыворотки крови опытных животных принимает максимальное значение в группе с генотипом GG (195,9 Ед/л), что на 33,4 Ед/л (17,1 %; $p < 0,05$) и 10,8 Ед/л (6,2 %) выше, чем у особей с генотипами AA и GA соответственно.

Высокое содержание холестерина в крови наблюдается также у субпопуляции с генотипом GG, статистически значимо превосходящее уровень в группах с генотипами AA и GA на 0,70 и 0,58 ммоль/л (14,8 и 12,3 %; $p < 0,001$) соответственно. По данным N.A. Castro et al., в разрезе полиморфизма гена PON1 (-221 A/G) установлено снижение уровня параоксоназы-1 в зависимости от идентифицированного генотипа AG > GG > AA коров породы Нелор [11]. Изучая полиморфизм голштинского скота Бразилии P.A.S. Silveria указывает на то, что содержание параоксоназы-1 группы животных с разными генотипами гена PON1 имело следующую тенденцию к увеличению GG < GA < AA [18, 19].

Достоверно высоким уровнем холестерина характеризуются также особи с генотипом GA по отношению к особям с генотипом AA, различие по этому показателю составило 0,12 ммоль/л (2,9 %; $p < 0,05$).

В исследованиях зарубежных ученых достаточно часто встречается похожая тенденция на увеличение холестерина в сыворотке крови при возрастании уровня активности параоксоназы-1 [8, 14]. Однако существуют экспериментальные данные, свидетельствующие об обратной зависимости уровня параоксоназы-1 и холестерина у голштинских коров [7, 20].

Коровы, имеющие генотип GG гена PON1, в нашем исследовании характеризовались также высоким содержанием триглицеридов в сыворотке крови. Разница достоверно доходила до 0,030 и 0,028 ммоль/л (30,0 и 28,0 %; $p < 0,01$) до этого показателя у животных с генотипами AA и GA. Похожую закономерность (рост уровня триглицеридов вместе с ростом содержания параоксоназы-1) описали в своей статье египетские ученые, проводившие биохимический анализ сыворотки голштинского поголовья [20]. Работа A.S. Farid et al. по изучению картины крови в зависимости от уровня параоксоназы-1 опытной популяции голштинского скота, наоборот, демонстрирует склонность к снижению триглицеридов во время проявления ее экспрессии [14].

Различие по показателю липазы, ферменту, вырабатываемому поджелудочной железой для расщепления триглицеридов, статистически значимо достигает между группами с генотипами GA и AA – 3,10 Ед/л (51,7 %; $p < 0,001$), а между группами GG и AA – 3,09 Ед/л (51,6 %; $p < 0,001$).

Общий белок имел незначительную вариабельность в анализах, однако наименьшее значение отмечали у особей с генотипом GG, а наивысшее у животных с генотипом GA, что в сравнении составило 3,2 г/л (3,5 %; $p < 0,01$). Другие исследования биохимического состава сыворотки крови зафиксировали противоположные значения этого параметра: в одних общий белок и альбумин имели тенденцию к снижению [13], в других – к увеличению [20] с возрастанием параоксоназы-1 в крови.

Животные с генотипами GG и GA с наибольшей активностью фермента PON1 обладали высоким уровнем альбумина – 44,5 и 42,9 г/л. Их превосходство по этому показателю над сверстниками с генотипом AA составило 8,9 и 7,3 г/л (20,0 и 17,0 %; $p < 0,001$). Судя по полученным данным, содержание альбумина находится в прямой зависимости от уровня параоксоназы-1. Такие же сведения представили в своих исследованиях несколько групп ученых [7, 8, 14, 20].

В группе животных с генотипом GG гена PON1, изначально имеющих высокое содержание общего белка и его фракции – альбумина, также установлен достоверно высокий уровень мочевины в сыворотке крови, который снижается вслед за их спадом. Статистически значимое различие по содержанию мочевины меж-





ду группами с генотипами GG и GA – 0,68 ммоль/л (8,6 %; $p < 0,001$), а между группами с генотипами GG и AA – 1,20 ммоль/л (12,9 %; $p < 0,001$). В эксперименте М.Н. Durak et al. получены схожие показатели мочевины, положительно ассоциированные с экспрессией параоксоназы-1 у голштинского и помесного скота Турции [13].

Активность АСТ и АЛТ в сыворотке крови используется в качестве диагностических инструментов для выявления клинического кетоза и стеатоза печени. Анализ сыворотки показал, что в крови животных с генотипом GG гена PON1 наблюдается наивысший уровень АСТ по сравнению со сверстниками AA и GA генотипов на 34,6 и 44,9 Ед/л (19,8 и 25,7 %; $p < 0,001$) и АЛТ – 3,3 и 3,2 Ед/л (9,3 и 9,0 %; $p < 0,001$) соответственно. По отношению к активности фермента параоксоназа-1 повышение содержания АЛТ и снижение АСТ в кроки голштинского крупного рогатого скота также установили S. Abbas et al. в Пакистане и A.S. Farid et al. в Японии [6, 14].

Изучение содержания кальция (Ca, ммоль/л) в разрезе активности параоксоназы-1 имеет значение, так как он понижает возбудимость отдельных участков нервной системы, уменьшает связывание воды тканевыми коллоидами, снижает температуру тела, ослабляет действие токсинов на организм, необходим для возникновения биоэлектрических потенциалов на поверхности клеточных мембран. В нашем эксперименте у коров с генотипом AA гена PON1 зафиксировано максимальное количество кальция в сыворотке, превосходящее этот показатель у коров с генотипом GA на 0,11 ммоль/л (5,0 %; $p < 0,05$).

Фосфор (P) – активатор углеводов, аминокислот и продуктов омыления жиров в процессе их окисления имеет статистически значимую вариабельность среди оцениваемого поголовья. Разница по уровню фосфора достигает 0,20 ммоль/л (9,8 %; $p < 0,05$) между группами с генотипами AA и GA, и 0,18 ммоль/л (8,9 %; $p < 0,001$) между группами с генотипами GG и GA.

Все показатели биохимического статуса сыворотки в крови опытных животных вне зависимости от генотипа находились в допустимых пределах физиологической нормы. Колебания от пороговых значений были не существенны.

Закключение. В результате ПЦР-ПДРФ анализа были идентифицированы два аллеля (A и G) и три генотипа (AA, GA и GG) промоторного региона гена PON1 – *Bsc4I* (-211 A/G). Анализ взаимосвязи полиморфизма гена PON1 и уровня параоксоназы-1 указывает на то, что в зависимости от генотипа изменяется активность этого фермента, вследствие чего наблюдается варьирование биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота голштинской породы.

Статья подготовлена в рамках государственного задания «Эколого-генетические подходы к созданию и сохранению ресурсов растений и животных, расширению их адаптивного потенциала и биоразнообразия, разработка сберегающих агротехнологий с целью повышения устойчивости производства высококачественной продукции, до-стижения безопасности для здоровья человека и окружающей среды». Номер регистрации 122011800138-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д. 20 регионов-лидеров по производству молока в России в 2021 году. [Электронный ресурс]: Available online: <https://top-ru.ru/places/219-rejting-regionov-rossii-po-proizvodstvu-moloka.html> (дата обращения 19 февраля 2022).
2. Киреев И. В. Клинико-терапевтическое обоснование фармакокоррекции системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных: дис. ... д-ра биол. наук. Ставрополь, 2020. 500 с.
3. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1. № 2. С. 73–87.
4. Рязанцева Л. Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов // Вестник Воронежского государственного технического университета. 2011. Т. 7. № 2. С. 126–129.
5. Сафина Н. Ю., Шакиров Ш. К., Гайнутдинова Э. Р., Фаттахова З. Ф. Полиморфизм гена параоксоназа-1 (PON1) и его ассоциации с хозяйственно-полезными признаками голштинского скота // Вестник Казанского ГАУ. 2020. № 3(59). С. 43–48.
6. Evaluation of serum analytes in pregnant and non-pregnant dairy cows as indicators of pregnancy / S. Abbas et al. // South African Journal of Animal Science. 2020;50(5):767–772. <http://dx.doi.org/10.4314/sajas.v50i5.15>.
7. Serum Paraoxonase-1 Activity in Dairy Cattle and its Association with Dystocia / S. Bademkiran et al. // Journal of Animal and Veterinary Advances. 2008; 7(10):1184–1189.
8. Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows / M. Bionaz et al. // J. Dairy Sci. 2007;(90):1740–1750.
9. The association between indicators of inflammation and liver variables during the transition period in high-yielding dairy cows: An observational study / P. Bossaert et al. // Vet J. 2012;92(2):222–225.
10. Effects of 5' Regulatory-Region Polymorphisms on Paraoxonase-Gene (PON1) Expression / V. H. Brophy et al. // Am. J. Hum. Genet. 20014(68):1428–1436.
11. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the paraoxonase 1 gene in Bos indicus cows / N. A. Castro et al. // Brazilian Journal of Development. 2021;7(5):48315–48322.
12. Collier R. J., Renquist B. J., Xiao Y. A 100-Year Review: Stress physiology including heat stress // Journal of dairy science. 2017;100(12):10367–10380.
13. Durak M. H., Yokus B., Ercan N. Paraoxonase activities and oxidative status during late pregnancy and postpartum period in dairy cattle with and without retained fetal membrane // J Hellenic Vet Med Soc. 2017;68(1):045–050.

14. Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows / A. S. Farid et al. // *BMC Veterinary Research*. 2013;(9):73.
15. Association between PON1 Gene SNPs and Growth and Carcass Traits in Beef Cattle / A. G. Ji et al. // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2008;21(8):1097–1102.
16. Paraoxonase-1 activity and lipid profile in dairy cows with subclinical and clinical mastitis / M. Kovačić et al. // *Journal of Applied Animal Research*. 2019;4 (1):1–4.
17. Dairy productivity of Holstein cattle with different genotypes of the paraoxonase-1 (PON1) gene / N. Yu. Safina et al. // *E3S Web of Conferences* 282, 02007 (2021). <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128202007>.
18. Polymorphisms in the anti-oxidant paraoxonase-1 (PON1) gene associated with fertility of postpartum dairy cows / P. A. S. Silveira et al. // *Theriogenology*. 2019; (125):302–309.
19. Characterization of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the bovine paraoxonase 1 (PON1) gene affecting serum enzyme activity in dairy cows / P. A. S. Silveira et al. // *The Veterinary Journal*. 2015;205(1):101–103.
20. Bovine Paraoxonase-1 Activity in Oxidative Stress / N. M. Taha et al. // *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*. 2016;51(2):233–238.
21. Identification of Polymorphisms in the Bovine Paraoxonase 1 Gene / J. Zhang et al. // *J. Anim. Vet. Adv.* 2013;12(2): 229–233.

REFERENCES

1. Danilov D. 20 Regions - leaders in milk production in Russia in 2021. [Electronic resource]; Available online: <https://top-rf.ru/places/219-rejting-regionov-rossii-po-proizvodstvu-moloka.html> (accessed on 19 February 2022). (In Russ.).
2. Kireev I. V. Clinical and therapeutic substantiation of pharmacocorrection of the system of antioxidant protection of the organism of farm animals. Doctoral of Thesis. Stavropol; 2020. 500 p. (In Russ.).
3. Novikov V. E., Katunina N. P. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2002;1(2): 73–87. (In Russ.).
4. Ryazantsev L. T. Enzymes-antioxidants: structurally functional properties and a role in regulation of metabolic processes. *Vestnik of the Voronezh State Technical University*. 2011;7(2):126–129. (In Russ.).
5. Safina N. Yu., Shakirov Sh. K., Gaynutdinova E. R., Fattakhova Z. F. Polymorphism of Paraoxonase-1 Gene (PON1) and its Association with Economic Traits of Holstein Cattle. *Vestnik of the Kazan State Agrarian University*. 2020;3 (59):43–48. (In Russ.).
6. Evaluation of serum analytes in pregnant and non-pregnant dairy cows as indicators of pregnancy / S. Abbas et al. *South African Journal of Animal Science*. 2020;50(5):767–772. <http://dx.doi.org/10.4314/sajas.v50i5.15>.
7. Serum Paraoxonase-1 Activity in Dairy Cattle and its Association with Dystocia / S. Bademkiran et al. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2008; 7(10):1184–1189.
8. Plasma paraoxonase, health, inflammatory conditions, and liver function in transition dairy cows / M. Bionaz et al. *J. Dairy Sci.* 2007;(90):1740–1750.
9. The association between indicators of inflammation and liver variables during the transition period in high-yielding dairy cows: An observational study / P. Bossaert et al. *Vet J*. 2012;92(2):222–225.
10. Effects of 5' Regulatory-Region Polymorphisms on Paraoxonase-Gene (PON1) Expression / V. H. Brophy et al. *Am. J. Hum. Genet.* 20014(68):1428–1436.
11. Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the paraoxonase 1 gene in *Bos indicus* cows / N. A. Castro et al. *Brazilian Journal of Developmen*. 2021;7(5):48315–48322.
12. Collier R. J., Renquist B. J., Xiao Y. A 100-Year Review: Stress physiology including heat stress. *Journal of dairy science*. 2017;100(12):10367–10380.
13. Durak M. H., Yokus B., Ercan N. Paraoxonase activities and oxidative status during late pregnancy and postpartum period in dairy cattle with and without retained fetal membrane. *J Hellenic Vet Med Soc*. 2017;68(1):045–050.
14. Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows / A. S. Farid et al. *BMC Veterinary Research*. 2013;(9):73.
15. Association between PON1 Gene SNPs and Growth and Carcass Traits in Beef Cattle / A. G. Ji et al. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2008;21(8):1097–1102.
16. Paraoxonase-1 activity and lipid profile in dairy cows with subclinical and clinical mastitis / M. Kovačić et al. *Journal of Applied Animal Research*. 2019;4 (1):1–4.
17. Dairy productivity of Holstein cattle with different genotypes of the paraoxonase-1 (PON1) gene / N. Yu. Safina et al. // *E3S Web of Conferences* 282, 02007 (2021). <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202128202007>.
18. Polymorphisms in the anti-oxidant paraoxonase-1 (PON1) gene associated with fertility of postpartum dairy cows / P. A. S. Silveira et al. *Theriogenology*. 2019; (125):302–309.
19. Characterization of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the bovine paraoxonase 1 (PON1) gene affecting serum enzyme activity in dairy cows / P. A. S. Silveira et al. *The Veterinary Journal*. 2015;205(1):101–103.
20. Bovine Paraoxonase-1 Activity in Oxidative Stress / N. M. Taha et al. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*. 2016;51(2): 233–238.
21. Identification of Polymorphisms in the Bovine Paraoxonase 1 Gene / J. Zhang et al. *J. Anim. Vet. Adv.* 2013;12(2):229–233.

Статья поступила в редакцию 11.04.2022; одобрена после рецензирования 21.04.2022; принята к публикации 28.04.2022.
The article was submitted 11.04.2022; approved after reviewing 21.04.2022; accepted for publication 28.04.2022.

