



2025. Номер 12, С. 160 – 167.

Отримано: 10.10.2025 Прийнято: 24.10.2025 Опубліковано: 27.11.2025

DOI: 10.31890/vttp.2025.12.14

UDC 636:575.222.5:595.34

GENETIC IMPLICATIONS OF INBREEDING IN FARM ANIMALS: EVIDENCE FROM A CASE OF CYCLOPIA

T.I. Yakymenko, O.M. Denysova, V.V. Chyzhov

State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine,

E-mail: tatyankayakimenko51@gmail.com

Annotation. Inbreeding, or close-relative mating, is a traditional and highly effective tool in the selection of farm animals, primarily aimed at fixing desirable economic traits. However, uncontrolled and intensive inbreeding carries significant genetic risks that fundamentally alter the genotypic structure of a population. The primary genetic consequence is a sharp increase in homozygosity, which inevitably leads to the expression of harmful, sublethal, or lethal recessive mutations. This phenomenon, known as inbreeding depression, often severely impairs both biological and economic performance.

This study analyzes the theoretical genetic aspects of inbreeding and the phenomenon of inbreeding depression in the context of commercial animal husbandry. Furthermore, we present a series of clinical cases of severe congenital malformations-namely, cyclopia, holoprosencephaly, and otocephaly - documented in various farm animal species, including horses, sheep/goats, and rabbits. These severe anomalies, often fatal and associated with mutations in key developmental regulatory genes, are used as direct indicators of genetic risk. The described cases provide concrete evidence of the increased vulnerability of populations with a narrow gene pool to the manifestation of rare recessive genetic defects.

The research materials include a review of classical genetic models, statistical data on the prevalence of anomalies, and documented clinical cases, including our own results from full-sibling crossings in rabbits. The results of this integrated analysis underscore the necessity of meticulous genetic monitoring and the implementation of molecular screening in all breeding populations. We recommend maintaining the inbreeding coefficient below 5 – 6 % over five generations, consistently rotating unrelated sires, and systematically excluding known carriers of lethal recessive mutations to mitigate the negative consequences of genetic load.

Keywords: *homozygosity, cyclopia, holoprosencephaly, genetic anomalies.*

ГЕНЕТИЧНІ НАСЛІДКИ ІНБРИДИНГУ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ ТВАРИН: ПРИКЛАД ЦИКЛОПІЇ (клінічний випадок)

Т.І. Якименко, О.М. Денисова, В.В. Чижов

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

E-mail: tatyankayakimenko51@gmail.com

Анотація. Інбридинг, або близькоспоріднене схрещування, є традиційним та високоефективним інструментом у селекції сільськогосподарських тварин, спрямованим насамперед на закріплення бажаних економічних ознак. Неконтрольований та інтенсивний інбридинг несе значні генетичні ризики, які фундаментально змінюють генотипічну структуру популяції. Його основним генетичним наслідком є різке збільшення рівня гомозиготності, що неминуче призводить до виявлення та прояву шкідливих, сублетальних або летальних рецесивних мутацій. Це явище відоме як інбридингова депресія, і його наслідки часто згубно впливають на біологічну та економічну ефективність. У даній роботі проаналізовано теоретичні генетичні аспекти інбридингу та феномен інбридингової депресії в контексті комерційного тваринництва. Крім того, представлено серію клінічних випадків тяжких вроджених вад розвитку, а саме циклопії, голопрозенцефалії та отоцефалії, задокументованих у різних сільськогосподарських тварин, включаючи коней, овець, кіз та кроликів. Ці тяжкі аномалії, часто фатальні та пов'язані з мутаціями в ключових генах-регуляторах розвитку, використовуються як прямі маркери генетичного ризику. Описані випадки служать конкретним доказом підвищеної вразливості популяцій з вузьким генофондом до прояву рідкісних рецесивних генетичних дефектів. Матеріали дослідження включають огляд класичних генетичних моделей, статистичних даних про поширеність аномалій та задокументованих клінічних випадків, включаючи власні результати схрещування братів і сестер у кроликів. Результати даного інтегрованого аналізу підкреслюють необхідність ретельного генетичного моніторингу та впровадження молекулярного скринінгу у всіх племінних популяціях. У висновках рекомендується підтримувати коефіцієнт інбридингу нижче 5–6 % упродовж п'яти поколінь, постійно ротувати неспоріднених плідників та систематично виключати відомих носіїв летальних рецесивних мутацій для пом'якшення негативних наслідків генетичного навантаження.

Ключові слова: гомозиготність, циклопія, голопрозенцефалія, генетичні аномалії.

Вступ. *Актуальність теми.* Історичний розвиток селекції сільськогосподарських тварин значною мірою ґрунтувався на використанні спорідненого розведення (інбридингу) – цілеспрямованого парування генетично близьких особин. Цей метод став потужним інструментом, що дозволив швидко закріпити та гомозиготувати бажані господарсько-корисні ознаки (зокрема, високу продуктивність чи специфічний екстер'єр), заклавши основу для формування сучасних порід (Falconer & Mackay, 1996; Yadav et al., 2019; Doekes et al., 2019; Doekes et al., 2021; MU Extension, 2021). Інбридинг є однією з найпотужніших генетичних сил, що впливають на структуру популяції: він не змінює загальну частоту алелів у генофонді, але різко модифікує частоту генотипів, зміщуючи баланс на користь гомозиготності (MU Extension, 2021; Xu et al., 2021; Bem et al., 2024; Liu et al., 2025).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Головний ефект інбридингу полягає у підвищеному відсотку гомозиготних особин за рахунок гетерозиготних. Кількісно це вимірюється за допомогою коефіцієнта інбридингу (F), вперше описаного Wright (1922).

Цей коефіцієнт представляє ймовірність того, що нащадок успадкує обидві копії одного й того ж алеля від спільного предка, що в кінцевому підсумку призведе до фіксації генів у гомозиготному стані (Star & Spencer, 2013).

Попри переваги швидкого закріплення позитивних рис, зростання гомозиготності неминуче призводить до прояву шкідливих, сублетальних або летальних рецесивних алелів, які до того були ефективно приховані в гетерозиготному стані. Сукупність негативних фізіологічних наслідків, спричинених цим накопиченням, відома як інбридна депресія (Inbreeding Depression) (Lerner, 1954).

Інбридна депресія, широко задокументована у всіх видів сільськогосподарських тварин, проявляється у багатофакторному зниженні біологічної ефективності: погіршенні темпів росту та конверсії корму; зниженні плодючості (зростання мертвонароджуваності та неплідності); ослабленні імунної системи. Особливо критичним є підвищення частоти вроджених вад розвитку.

Завдяки впровадженню масивів генотипування, генетичні прогнози (особливо для м'ясної худоби) стали значно точнішими, що є ключовим чинником прискорення сучасних селекційних програм. Baller et al. (2022) розробили методи, що підвищують ефективність геномного прогнозування навіть при використанні об'єднаних даних з пропущеними значеннями.

Сучасні методи використовують геномну інформацію для точнішої оцінки інбридингу та спорідненості (coancestry) між особинами. Це дозволяє селекціонерам ефективніше керувати коефіцієнтом F у плеєнних програмах, мінімізуючи ризики реалізації генетичного тягаря (Spangler, 2023; Martínez et al., 2025).

Мета роботи. Метою даної роботи є аналіз генетичних механізмів інбридингу, які підвищують ризик прояву рідкісних рецесивних дефектів, та презентація клінічних випадків важких вроджених вад у різних видів сільськогосподарських тварин як прямого доказу реалізації генетичного тягаря.

Завдання дослідження: проаналізувати теоретичні генетичні механізми, за допомогою яких інбридинг досягне ризику прояву рідкісних рецесивних дефектів та представити серію клінічних випадків важких вроджених вад у різних сільськогосподарських тварин (коней, овець та кролів), які забезпечують прямий доказ зв'язку між високим коефіцієнтом спорідненості та реалізацією генетичного тягаря.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження базується на інтегративному підході, що включає огляд літературних даних щодо генетики інбридингу та рецесивних мутацій, а також аналіз задокументованих випадків вродженого розвитку сільськогосподарських тварин, які мають чіткий інбридинговий анамнез (Northcutt et al., 2002; Schalles et al., 2002; Keuhn & Olson, 2021).

У теоретичній частині використано математичну модель підвищення коефіцієнта інбридингу (F) за Sewall Wright's (1922) для оцінки ймовірності гомозиготності у нащадків від близькоспорідненого парування. Обговорюється механізм, відповідно до якого підвищення F корелює зі зростанням ризику прояву рідкісних рецесивних мутацій (наприклад, мутацій у генах-регуляторах ембріонального розвитку, таких як *SHH*). Матриці спорідненості є основою для оцінки інбридингу та родинних зв'язків між особинами (Ху, 2022).

У даній роботі розглянуті три клінічні випадки важкого розвитку вади, що пов'язані з порушенням поділу переднього мозку та формування морди:

1. Випадок коня: аналіз патологічних ознак абортів плоду коня (8-й місяць вагітності), описаний ветеринарним факультетом (De Amicis et al., 2019) Університету Терамо (США).

2. Випадок вівці: аналіз дистрофії плода з дисморфічною мордою та голопрозенцефалією, що виникла внаслідок ймовірного близькоспорідненого парування (брат-сестра) (Raju et al., 2024).
3. Власний випадок кроля: детальне дослідження наслідків незапланованого народження від брата та сестри кролів одного виводку, що призвело до аборту на 21-й день. Проводився зовнішній огляд плода та розтин тіла для оцінки стану внутрішніх органів.

Результати досліджень та їх обговорення. Інбридинг (споріднене розведення) прямо пропорційно підвищує ймовірність того, що особина успадкує ідентичні алелі від обох батьків, які походять від спільного предка. Це підвищення гомозиготності є обоюстороннім гострим інструментом. З одного боку, воно дозволяє ефективно закріпити бажані ознаки, з іншого – робить популяцію вразливою до прояву шкідливих рецесивних мутацій.

Слід зазначити, що інбридинг був не лише потенційним ризиком, а й ключовою технікою у формуванні сучасного тваринництва. Класичні селекціонери, як-от Р. Бейквелл у XVIII ст. використовували лайнбридинг (лінійне розведення) для створення унікальних порід, наприклад, Лейстерських овець. Цей цілеспрямований, але помірний інбридинг дозволив концентрувати гени видатних предків, забезпечуючи швидкий селекційний прогрес (Simm et al., 2021; Spangler, 2023). Однак, навіть у той час було виявлено, що інтенсивний інбридинг (особливо при паруванні типу батько-дочка або брат-сестра) несе пряму загрозу життєздатності та призводить до виродження (дегенерації) (Baller et al., 2022).

У племінних популяціях, особливо тих, що мають вузьку генетичну базу (наприклад, малий розмір популяції, активне використання обмеженої кількості видатних самців-плідників, так званий «ефект засновника»), відбувається непомітне накопичення спорідненості та зростання коефіцієнта інбридингу. Як наслідок, реєструється зростання частоти мертвонароджуваності; зниження якості сперми; підвищення сприйнятливості до хвороб. Найбільш очевидний прояв вроджених вад розвитку.

Циклопія є драматичним проявом порушення формування мозку та лицевого відділу черепа. Це важка вроджена вада розвитку, що характеризується наявністю одного ока, розташованого по центру лицевого відділу голови, часто з різним ступенем подвоєння внутрішніх структур ока (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring and Research). Ця мальформація, зазвичай, є частиною цілого комплексу аномалій, відомого як голопрозенцефалія (Holoprosencephaly), коли порушується поділ ембріонального переднього мозку на дві симетричні півкулі.

Загальна поширеність циклопії становить приблизно 1 на 100 000 народжених. Хоча циклопія може бути викликана й потужними тератогенами (наприклад, алкалоїдом вератрумом у овець), значна частина випадків пов'язана саме з рецесивними генетичними мутаціями, які контролюють ембріональний розвиток, зокрема, сигнальний шлях SHH (*Sonic Hedgehog*). У цьому випадку депресія інбридингу підвищує гомозиготність за мутантним алелем, різко збільшує ймовірність прояву патології (Weller, 2016).

У науковій літературі описано багато прикладів генетичних дефектів, пов'язаних з інбридингом основних видів сільськогосподарських тварин (Sanchez-Villagra, 2022). Так, широке використання високопродуктивних биків-плідників шляхом штучного осіменіння призвело до поширення аутосомно-рецесивних летальних дефектів: дефіцит адгезії лейкоцитів великої рогатої худоби та комплексна мальформація хребта. Ці мутації походять від одного предка і викликають загибель або слабкість в боротьбі з різними інфекціями. Виявлення цих дефектів у 1990-х роках змусило запровадити масове генетичне тестування та виключення з розмноження носіїв у всьому світі (Shuster et al., 1995; Star & Spencer, 2013).

Розведення свиней на зменшення жиру включало інбридинг та лінійне розведення. Це в результаті призвело до підвищення частоти рецесивної мутації в гені *RYRI*, що викликає розвиток порцинового стресового синдрому (ПСС) або злоякісної гіпертермії. Тварини-гомозиготи дуже чутливі до різного виду стресу, що може призводити до смерті під час транспортування або забою, завдаючи значних матеріальних збитків і знижує якість м'яса, яке стає бліде, м'яке, ексудативне (Fujii et al., 1991).

Було задокументовано випадок циклопії у плода коня, абортіваного на 8-му місяці вагітності (De Amicis et al., 2019). Плід продемонстрував явні вади розвитку черепа та лицевого черепа, виключно з вираженим верхньощелепним брахігнатизмом та одним великим середнім оком (рис. 1). При розтині було виявлено відкриті півкулі головного мозку (церебральна аплазія), що супроводжувалась гідроцефалією. Решта внутрішніх органів і скелет виглядали нормально розвиненими.



Рис. 1. Фото плода коня з циклопією:

а. Плід коня. Плід виглядав добре розвиненим, єдиною очевидною аномалією був змінений череп.

б. При фронтальному огляді череп мав серйозні вади розвитку, було присутнє одне велике серединне око.

с. Після розтину черепа його порожнина була майже повністю заповнена жовтувато-червонуватою рідиною. Також були очевидні серйозні вади розвитку носових, верхньощелепних та нижньощелепних кісток.

(https://www.izsler.it/wpcontent/uploads/sites/16/2023/05/Agaalctiae_Lombardia2019LAR.pdf)

З огляду на надзвичайну рідкість циклопії у коней, цей випадок є свідченням того, що вразливість популяції до рідкісних генетичних дефектів може бути посилена через невідомий ступінь близькосторідності (De Amicis et al., 2019).

Наступний випадок з вівцею-первісткою (рис. 2), яка, ймовірно, парувалася з братом.

Було виявлено дистрофію плода, його циклопію, атрезію носових раковин та мікрогнатію (Raju et al., 2024).

Ультразвукове та рентгенографічне обстеження плода вівці підтвердило наявність голопрозенцефалії – мозкової вади, що розвивається внаслідок порушення поділу мозку на симетричні півкулі приблизно через 2-3 тижні після запліднення. Дослідники даного випадку підкреслили, що голопрозенцефалія та пов'язана з нею циклопія мають спадкову

природу, а близькоспоріднені пари в анамнезі стада значно збільшують частоту прояву рецесивних мутацій, які є причиною цієї патології (Raju et al., 2024).



Рис. 2: Фото дисморфного лиця плода вівці з атрезією носових пазух. Онхей, мікрогнатія та одне центрально локалізоване око (циклопія).
<https://www.notulaebiologicae.ro/index.php/nsb/article/view/11648/9662>

Власне дослідження стосувалося незапланованого парування двох кролів, які були братом та сестрою з одного виводку. На 21-й день кролиця абортувала плід (рис. 3).



Рис. 3: Фото автора плода кроленяти з комплексом аномалій:

- одне око (циклопія);
- зрощені вуха, розташовані по центру, трохи спереду голови (синотія);
- незначна вада нижньої щелепи.

Цей комплекс вад є прямою вказівкою на отоцефалію (*Otocephaly*), яка часто включає циклопію та агнатію (відсутність нижньої щелепи). Внутрішні органи плода мали типове розташування, розміри та колір, що вказує на те, що летальний дефект був зосереджений у структурах голови та мозку.

Цей випадок є прямим експериментальним підтвердженням того, що близькоспоріднене схрещування (інбридінг) з високим коефіцієнтом спорідненості (брат-сестра) значно підвищує ризик появи рідкісних рецесивних мутацій, що призводять до фатальних вад розвитку.

Особливо небезпечним інбридінг є в невеликих популяціях, наприклад, у племінних господарствах, які спеціалізуються на рідкісних породах або мають високий генофонд. У таких умовах високий рівень інбридингу незначний, що сприяє накопиченню спадкових аномалій і значно збільшує частоту народження нежиттєздатного потомства (Restoux et al., 2022; Sponenberg, 2023).

Описані випадки циклопії, разом із фатальними мальформаціями, свідчать, що інбридінг є «генетичною бомбою уповільненої дії, яка може вибухнути» у великих комерційних популяціях через несподівану гомозиготність за рідкісним шкідливим алелем.

Висновки.

1. Проведене дослідження підтверджує, що інбридинг, як інструмент селекції, вимагає регулярного суворого контролю через високий ризик генетичних ускладнень.

2. Підвищення рівня гомозиготності збільшує відсоток прояву драматичних рецесивних мутацій. Для мінімізації негативних проявів необхідно проводити постійний моніторинг коефіцієнту інбридингу, затримання його на рівні, що не перевищує 5–6 % за п'ять поколінь, та регулярна ротація самців-плідників.

Ключовим елементом стратегії розведення тварин є елімінація носіїв рецесивних дефектів, ідентифікацію яких необхідно проводити за допомогою сучасних методів молекулярної генетики.

References

- Baller, J. L., Kachman, S. D., Kuehn, L. A., & Spangler, M. L. (2022). Using pooled data for genomic prediction in a bivariate framework with missing data. *Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift fur Tierzucht und Zuchtungsbiologie*, 139(5), 489–501. <https://doi.org/10.1111/jbg.12727>
- Bem, R. D., Benfica, L. F., Silva, D. A., Carrara, E. R., Brito, L. F., Mulim, H. A., Borges, M. S., Cyrillo, J. N. S. G., Canesin, R. C., Bonilha, S. F. M., & Mercadante, M. E. Z. (2024). Assessing different metrics of pedigree and genomic inbreeding and inbreeding effect on growth, fertility, and feed efficiency traits in a closed-herd Nellore cattle population. *BMC Genomics*, 25, Article 738. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10641-3>
- De Amicis, I., Marruchella, G., Mariani, C., Giangaspero, B., Contri, A., & Robbe, D. (2019). Cyclopia, cerebral aplasia and hydrocephalus in an equine foetus. *Large Animal Review*, 25(5), 251–252.
- Doekes, H. P., Bijma, P., & Windig, J. J. (2021). How Depressing Is Inbreeding? A Meta-Analysis of 30 Years of Research on the Effects of Inbreeding in Livestock. *Genes (Basel)*, 12(6), 926. <https://doi.org/10.3390/genes12060926>
- Doekes, H. P., Veerkamp, R. F., Bijma, P., de Jong, G., Hiemstra, S. J., & Windig, J. J. (2019). Inbreeding depression due to recent and ancient inbreeding in Dutch Holstein–Friesian dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*, 51(1), 54. doi: <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0497-z>
- Falconer, D. S., & Mackay, T. F. C. (1996). *Introduction to quantitative genetics* (4th ed.). Longman Group Ltd. *Introduction To Quantitative Genetics 4th Edition*
- Fujii, J., Otsu, K., Zorzato, F., de Leon, S., Khanna, V. K., Weiler, J. E., O'Brien, P. J., & MacLennan, D. H. (1991). Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5018), 448–451. <https://doi.org/10.1126/science.1862346>
- Keuhn, L., & Olson, T. (2021). *Genetic diseases in cattle*. Cornell Applied Dairy Cattle Genetics.
- Lerner, I. M. (1954). *Genetic homeostasis*. Oliver and Boyd.
- Liu, Y., Li, G., Ayalew, W., Zhong, Z., Liu, X., Sun, J., & Li, J. (2025). Runs of homozygosity: Preliminary investigation in pig breeds. *Animals*, 15(7), Article 988. <https://doi.org/10.3390/ani15070988>
- Martínez, C. A., Khare, K., Rahman, S., & Báez, G. M. (2025). Graphical model selection to infer the partial correlation network of allelic effects in genomic prediction with an application in dairy cattle. *Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift fur Tierzucht und Zuchtungsbiologie*, 142(5), 537–549. <https://doi.org/10.1111/jbg.12921>

- Northcutt, S. L., Buchanan, D. S., & Clutter, A. C. (2002). *Inbreeding in cattle* (AFS-3165). Oklahoma Cooperative Extension Service.
- Raju, S., Sureshkumar, A., Rasool, A., Thulasiraman, S., Chidambaram, P., & Krishnakumar, K. (2024). Unveiling a rare case: Cyclopia and its radiographic features in a non-descript primiparous heifer. *Notulae Scientia Biologicae*, 16, Article 11648. <https://doi.org/10.15835/nsb16111648>
- Restoux, G., Rognon, X., Vieaud, A., Guemene, D., Petitjean, F., Rouger, R., Brard-Fudulea, S., Lubac-Paye, S., Chiron, G., & Tixier-Boichard, M. (2022). Managing genetic diversity in breeding programs of small populations: The case of French local chicken breeds. *Genetics Selection Evolution*, 54, Article 56. <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00746-2>
- Schalles, R. R., Leipold, H. W., & McCraw, R. L. (2002). *Congenital defects in cattle* (BCH-1900). Beef Cattle Handbook. Iowa Beef Center. [f](#)
- Shuster, D. E., Kehrli, M.E., Jr., & Dietz, A. B. (1995). Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): Genetics and implications for the dairy industry. *Preventive Veterinary Medicine*, 24(3), 163–172. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.1475>
- Simm, G., Pollott, G., Mrode, R., Houston, R., & Marshall, K. (2021). *Genetic improvement of farmed animals*. CABI. <https://doi.org/10.1079/9781789241723.0000>
- Spangler, M. L. (Ed.). (2023). *Animal breeding and genetics*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2460-9>
- Sponenberg, D. P. (2023). *Genetic management of small closed populations*. Leicester Longwool Sheep Breeders Association.
- Star, B., & Spencer, H. G. (2013). Effects of genetic drift and gene flow on the selective maintenance of genetic variation. *Genetics*, 194(1), 235–244. <https://doi.org/10.1534/genetics.113.149781>
- University of Missouri Extension. (2021). *Inbreeding: Its meaning, uses and effects on farm animals* (Publication G2911).
- Weller, J. I. (2016). *Genomic selection in animals*. Wiley-Blackwell.
- Wright, S. (1922). Coefficients of inbreeding and relationship. *The American Naturalist*, 56, 330–338. <https://doi.org/10.1086/279872>
- Xu, S. (2022). *Quantitative genetics*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-83940-6>
- Xu, Z., Mei, S., Zhou, J., Zhang, Y., Qiao, M., Sun, H., Li, Z., Li, L., Dong, B., Oyelami, F. O., Wu, J., & Peng, X. (2021). Genome-wide assessment of runs of homozygosity and estimates of genomic inbreeding in a Chinese composite pig breed. *Frontiers in Genetics*, 12, Article 720081. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.720081>
- Yadav, A., Jain, A., Sahu, J., Dubey, A.P., Gadpayle, R., Barwa, D.K., & Kumar, V. (2019). A review on the concept of inbreeding and its impact on livestock. *International Journal of Fauna and Biological Studies*, 6, 23–30.