

## **НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ТРАКТОВКЕ ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИИ ГОМПЕРТЦА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЗАДАЧАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ И РАЗВЕДЕНИИ ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Черепанов Г.Г.**

*ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФНЦ животноводства – ВИЖ им. ак. Л.К. Эрнста*

*Аннотация. Показано, что продолжительность продуктивной жизни в группах и популяциях молочных коров в значительной степени определяется уровнем жизнеспособности, сформированным к возрасту репродуктивной зрелости. Обоснованы биологические механизмы выявленной закономерности и перспективы использования полученных данных в системах ведения продуктивного животноводства.*

### **Введение**

Выбор приоритетных направлений и разработка программ научно-технологического развития в настоящее время имеет важнейшее значение для крупномасштабных производственных отраслей, в том числе обеспечивающих продовольственную безопасность, в частности, для молочного скотоводства. Использование в широких масштабах импортного племенного материала и применение интенсивных промышленных технологий сопровождается негативными тенденциями – снижением уровня биоразнообразия, ростом «болезней продуктивности», спадом воспроизводства, ухудшением качества и безопасности получаемой молочной продукции. Поэтому в центре внимания исследователей оказывается проблема создания популяций молочных коров оптимального типа со сбалансированным соотношением параметров продуктивности, жизнеспособности и плодовитости. Для этого нужны ясные количественные критерии для определения принадлежности животных к различным внутрипородным субпопуляциям и породам, что может значительно облегчить работу по поддержанию консолидированности стада и стать основой для выработки эффективных селекционных стратегий (Кузнецов, 2010; Лукьянов и др., 2015).

Поскольку вклад генетики в формирование фенотипических проявлений составляет не более 50% (по некоторым данным – около 30%), а остальная часть обусловлена так называемыми «эффектами взаимодействия генотипа и среды», ещё одна фундаментальная проблема состоит в

необходимости расшифровки биологических механизмов этого «взаимодействия». Изучение популяций продуктивных животных предоставляет большие возможности в этом плане, поскольку в отличие от лабораторных животных, в селекционно-племенной работе используется система электронной архивации необходимой информации по каждому животному на протяжении продуктивного периода жизни.

Цель данной работы – анализ эмпирических данных по динамике выживаемости в неоднородной популяции молочных коров, выявление закономерностей в соотношении параметров функции Гомпертца, формулирование гипотез по их биологической интерпретации и возможности использования в программах крупномасштабной селекции.

## 1 Материал и методы

Для анализа выживаемости использован метод поперечного исследования; в качестве материала исследования использовали данные производственного учёта возрастного состава стада коров по региональным производственным подразделениям Ленинградской области в период 1985-1990 гг., усреднённые за 5 лет с целью компенсации отклонений от стационарных условий обновления стада. Такие отклонения возникают неизбежно в производственных условиях в силу региональных особенностей ведения хозяйства. При условии стационарности обновления стада последовательные возрастные группы представляют собой остатки соответствующих когорт (генетически однородных совокупностей особей одного и того же года рождения).

Интенсивность выбытия из когорты (выбраковки по сумме причин) описывалась функцией Гомпертца (рис. 1):

$$(1) y_c(t) = \Delta S / (S * \Delta t) = B \exp(ct),$$

где  $S$  – численность когорты в момент времени  $t$ ,  $\Delta S$  – величина уменьшения численности за отрезок времени  $\Delta t$ . Для лактирующих коров время обычно выражают номером текущей лактации и  $\Delta t = 1$ .

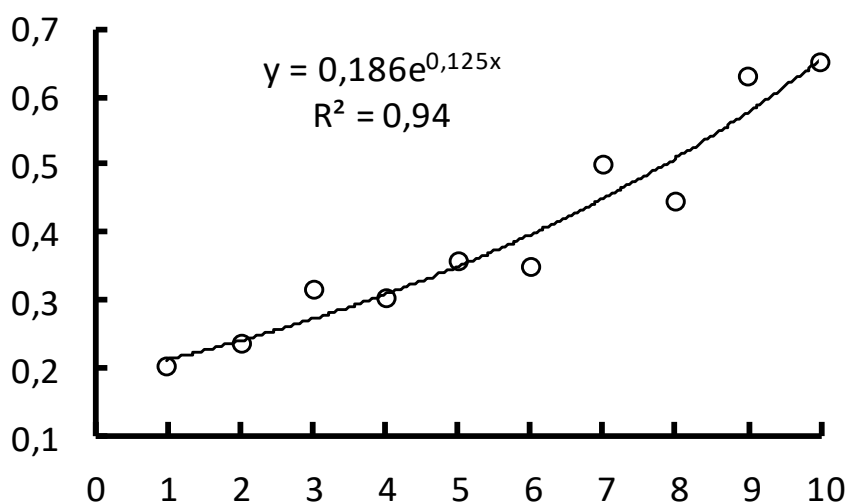


Рис. 1. Возрастная динамика интенсивности выбытия коров, оцененная для дойного стада Верхневолжского района Ленинградской обл. По оси абсцисс – номер лактации; по оси ординат – интенсивность выбытия,  $y_c(t)$ . Параметры функции Гомпертца:  $B = 0,186$ ,  $c = 0,125$

При теоретическом анализе динамики численности когорты средняя продолжительность жизни  $T$  определяется аналитическими формулами, но для популяций дойных коров в расчётах можно использовать «усечённое» распределение Гомпертца – без учёта небольшого количества рекордных долгожителей. Наибольшее значение  $t$  (номер последней завершённой лактации) в оставшейся части когорты принимается в качестве максимальной продолжительности продуктивной жизни  $t_{max}$ .

Для проверки корректности этого приёма производилось сравнение приближённого решения (аппроксимация с использованием «усечённого» распределения, дискретной шкалы времени и численных расчётов) и точного аналитического прогноза по формуле:

$$(2) T = c^{-1} \exp(e^{-c}/(c/y_1)) * [Ei(e^{-c}/(c/y_1)) - Ei(e^{-(t_{max}-1)c}/(c/y_1))],$$

где  $T$  – средняя продолжительность продуктивной жизни (порядковый номер лактации);  $y_1$  – интенсивность выбытия на первой лактации,  $Ei(x) = \int_x^{\infty} \frac{e^{-y}}{y} dy$  – специальная функция (интегральная экспонента).

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что для практических целей можно использовать методику приближённого численного расчёта (Черепанов и др., 2017). По данным численного моделирования, средняя продолжительность жизни  $T$  приблизительно в 2 раза меньше величины  $t_{max}$ . Расчёты по динамике выживаемости в модельных гетерогенных популяциях проведены в формате приложения Microsoft Excell (табл. 1, 2).

## Результаты и обсуждение

Динамика выбытия коров из дойного стада в координатах: интенсивность выбытия – текущий номер лактации аппроксимировалась функцией Гомпертца при среднем значении  $R^2$ , равном 0,79 для 15 проанализированных производственных подразделений и в целом по области. При этом отмечен более высокий уровень варибельности параметра  $B$  (интенсивность выбытия на первой лактации), по сравнению с величиной  $c$  (для  $B$  и  $c$  относительный размах значений (max-min)/среднее арифм. = 0,76 и 0,48 соответственно).

Ранее были получены определённые основания для трактовки величины, обратной  $y_{cl}$ , в качестве показателя, характеризующего потенциал жизнеспособности («сопротивляемости смертности» по Б. Гомпертцу) данной группы животных. Эта эмпирически выявленная закономерность подтверждается теоретическим анализом, т.е. аналитическим прогнозом зависимости средней продолжительности жизни  $T$  от  $1/y_1$  (Черепанов и др., 2017). Иными словами, различия в уровне жизнеспособности, сформированном к началу репродуктивной деятельности, могут определять (в среднем по группе или популяции) различия в показателях продолжительности продуктивной жизни животных, т.е. в значениях  $T$  и  $t_{max}$  (Cherepanov, 2018).

Эта взаимосвязь наиболее чётко выражена, если сравниваемые группы или популяции имеют схожие значения показателя экспоненты  $c$  в функции Гомпертца. Такое теоретически возможно в ситуации, если «темп старения», характеризуемый показателем экспоненты, определяется, в основном, устойчивыми генетическими факторами, в том числе породой. Поскольку ленинградский тип чёрно-пёстрой породы молочного скота в исследованный период, по мнению специалистов, представлял собой генетически консолидированную популяцию, можно предположить, что при использовании функции Гомпертца эта популяция в целом характеризовалась одним и тем же значением  $c$ , а наблюдаемые вариации этого параметра в исследованных региональных подразделениях объясняются либо статистической погрешностью полученных оценок, либо влиянием других факторов, например, гетерогенностью исследованных стад по параметру  $B$ .

Темп снижения значений величины  $1/y_c(t)$  максимальный у молодых особей (у коров на первых лактациях). Интенсивность выбытия на первой лактации  $y_{cl} = B e^c$ ; поэтому «начальный» уровень жизнеспособности  $1/y_{cl} = B^{-1} e^{-c}$ . Для популяций с одинаковыми значениями  $c$  величина  $t_{max}$  критически зависит от значения  $B$ , поскольку  $y_{cl} = B \times$  (постоянный множитель  $2,72^c$ ). Поэтому отмеченную выше более высокую варибельность параметра  $B$  (интенсивность выбытия на первой лактации), по сравнению с величиной  $c$  можно объяснить тем, что исследованные региональные производственные группы являются гетерогенными по параметру  $B$ , т.е. каждая из них состоит из нескольких субпопуляций, имеющих одинаковые значения параметра  $c$ , но разные значения  $B$ .

Определённым доводом в пользу этой трактовки можно считать линейную обратную взаимосвязь между параметрами  $c$  и  $B$ , установленную по 16 исследованным производственным группам:  $c = 0,19 - 0,45 * B$ ,  $R^2 = 0.70$ ,  $P < 0.001$ .

Для проверки корректности сделанных предположений были проведены расчёты по анализу выживаемости для четырёх модельных гетерогенных популяций, имеющих одно и то же значение параметра  $c=0.1$ , но различающихся по параметру  $B$ . В каждой из четырёх серий расчёта варьировали значения  $B$  и начальную численность  $n$  для субпопуляций по схеме, представленной в табл. 1.

Таблица 1. Исходные данные по структуре четырёх модельных популяций, различающихся по начальной численности когорты и значению параметра  $B$  в субпопуляциях

| Субпопуляции |           |      |     |      |      | Субпопуляции |           |      |      |     |      |
|--------------|-----------|------|-----|------|------|--------------|-----------|------|------|-----|------|
| I            | n         | 100  | 400 | 300  | 200  | III          | n         | 400  | 300  | 200 | 100  |
|              | B         | 0,35 | 0,3 | 0,25 | 0,15 |              | B         | 0,4  | 0,25 | 0,2 | 0,15 |
|              | $t_{max}$ | 4    | 5   | 7    | 8    |              | $t_{max}$ | 5    | 6    | 8   |      |
| II           | n         | 300  | 300 | 300  | 100  | IV           | n         | 400  | 300  | 200 | 100  |
|              | B         | 0,4  | 0,3 | 0,2  | 0,1  |              | B         | 0,35 | 0,25 | 0,2 | 0,15 |
|              | $t_{max}$ | 6    | 7   | 8    | 8    |              | $t_{max}$ | 5    | 7    | 8   | 8    |

Примечания: I -IV – четыре варианта модельной гетерогенной популяции;  $n$  – начальная численность когорты; для всех вариантов принято одно значение параметра  $c = 0,1$ .

Для доказательства корректности исходных предположений по результатам расчётов требовалось показать следующее: 1) динамика интенсивности выбытия в четырёх вариантах общей модельной популяции аппроксимируется функцией Гомпертца с достаточно высоким значением коэффициента детерминации; по-крайней мере, на том уровне, который наблюдался на массиве эмпирических данных, и 2) по четырём вариантам модельных популяций выявляется линейная обратная взаимосвязь между параметрами  $c$  и  $B$ , аналогичная установленной при анализе эмпирических данных.

Динамика интенсивности выбытия для четырёх модельных гетерогенных популяций аппроксимировалась функцией Гомпертца с высоким коэффициентом детерминации ( $R^2 = 0,81 - 0,92$ ), значения показателя экспоненты  $c$  для этих гетерогенных популяций варьировали в пределах  $0,079 - 0,113$ , при этом имела место отрицательная корреляция между значениями параметров  $c$  и  $B$ :  $c = 0,264 - 0,610 * B$ ,  $R^2 = 0,96$ ,  $P < 0,001$ .

Аналогичная отрицательная взаимосвязь выявлена по всему массиву из 16 модельных субпопуляций между средней длительностью продуктивной жизни  $T$  и параметром  $B$  в функции Гомпертца:  $T = 5,12 - 6,73 * B$ ,  $R^2 = 0,74$ ,  $P < 0,001$ .

Таблица 2. Расчёт динамики выживаемости в модельной гетерогенной популяции по варианту IV

| $y_1$ | $1 - y_1$ | $n$ | $y_2$ | $1 - y_2$ | $n$ | $y_3$ | $1 - y_3$ | $n$ | $y_4$ | $1 - y_4$ | $n$ | $N$  | $y$   |
|-------|-----------|-----|-------|-----------|-----|-------|-----------|-----|-------|-----------|-----|------|-------|
| 0,387 | 0,613     | 400 | 0,276 | 0,724     | 300 | 0,221 | 0,779     | 200 | 0,166 | 0,834     | 100 | 1000 | 0,330 |
| 0,427 | 0,573     | 229 | 0,305 | 0,695     | 208 | 0,244 | 0,756     | 151 | 0,183 | 0,817     | 2   | 670  | 0,352 |
| 0,472 | 0,528     | 121 | 0,337 | 0,663     | 138 | 0,270 | 0,730     | 110 | 0,202 | 0,798     | 65  | 434  | 0,373 |
| 0,522 | 0,478     | 58  | 0,373 | 0,627     | 87  | 0,298 | 0,702     | 77  | 0,224 | 0,776     | 51  | 272  | 0,393 |
| 0,577 | 0,423     | 24  | 0,412 | 0,588     | 51  | 0,330 | 0,670     | 52  | 0,247 | 0,753     | 38  | 165  | 0,412 |
| 0,638 | 0,362     | 9   | 0,456 | 0,544     | 28  | 0,364 | 0,636     | 33  | 0,273 | 0,727     | 28  | 97   | 0,457 |
| 0,705 | 0,295     |     | 0,503 | 0,497     | 14  | 0,43  | 0,597     | 20  | 0,302 | 0,698     | 19  | 53   | 0,549 |
| 0,779 | 0,221     |     | 0,556 | 0,444     |     | 0,445 | 0,555     | 11  | 0,334 | 0,666     | 13  | 24   | 0,659 |
|       |           |     | 0,615 | 0,385     |     | 0,492 | 0,508     |     | 0,369 | 0,631     | 8   | 8    |       |

Примечания:  $t$  – номер лактации,  $y$  – интенсивность выбытия (выбраковки по сумме причин), описываемая функцией Гомпертца;  $n$  – численность когорты в субпопуляции по последовательным лактациям,  $N$  – численность когорты в общей популяции по последовательным лактациям. Вычисление  $n$  останавливали при появлении первого отрицательного числа.

Результаты проведенного численного моделирования свидетельствует в пользу сделанного выше предположения о том, что в исследованной популяции коров «температура старения», характеризуемый показателем экспоненты в эмпирической функции Гомпертца, определяется, в основном, устойчивыми генетическими факторами, в том числе породными особенностями, тогда как фактически наблюдаемая популяционная вариабельность длительности продуктивной жизни животных в значительной степени зависит от «потенциала» жизнеспособности, сформированного к началу репродуктивного периода.

На рис. 2 в качестве иллюстрации с непрерывной шкалой времени показаны два варианта динамики жизнеспособности в когортах, имеющих разные значения параметра  $B$  (0,1 и 0,2) и одно же значение  $c$  (0,2). Расчётные моменты времени, соответствующие достижению нижней границы жизнеспособности (уровня защитных сил) и исчерпанию соответствующих когорты (длительность продуктивной жизни) – 6 и 2,5 лактации.

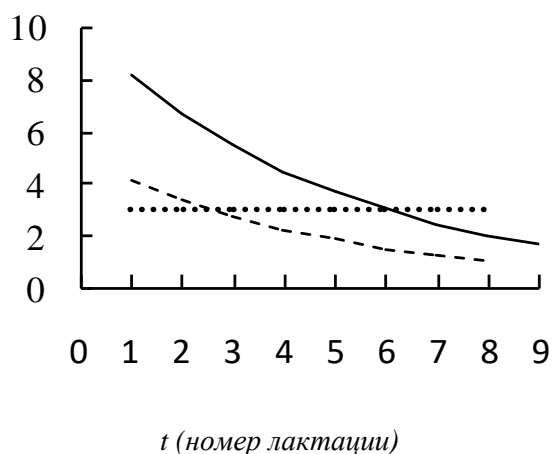


Рис. 2. По оси ординат – показатель жизнеспособности,  $1/y_c(t)$ . ..... – условная нижняя граница жизнеспособности (уровня защитных сил), определяющая сроки исчерпания когорты.

Такая трактовка полученных результатов согласуется с данными научных исследований и эмпирических наблюдений, свидетельствующих о том, что начальный уровень жизнеспособности является суммарным результатом действия генетически обусловленных факторов и эпигенетических модификаций, фиксирующихся в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных факторов на этапах онтогенеза, предшествующих возрасту репродуктивной зрелости. В принципе, биологический смысл выявленных соотношений понятен, в том числе в свете концепции креода (Уоддингтон, 1971), представлений о «первичном здоровье» (Odent, 1986; Один, 2011) и роли эпигенома (Вайсерман и др., 2011; Джагаров, 2018).

Поскольку результат этих эффектов и взаимодействий зависит не только от наследуемых генетических структур, но и от истории событий, происходящих в критические периоды развития, то у коров рождаются потомки, а в стадах и в популяциях к началу репродуктивной активности возникают группы (субпопуляции) с разным потенциалом жизнеспособности.

В основе возникновения этой дивергенции, несомненно, лежат морфофункциональные сдвиги, поэтому у высокопродуктивных племенных животных необходимо идентифицировать «узкие звенья» на пути обеспечения необходимого баланса между уровнем гипертрофии молочных желез и возможностями висцеральных органов поддерживать метаболическое и репродуктивное здоровье. Традиционно в селекционной работе фиксируются, в основном, данные по надоям и составу молока, формам вымени и экстерьерным показателям; при этом предполагается, что существует биологически обусловленное соответствие между совершенством форм тела и возможностями висцеральных функций обеспечивать планируемый уровень продуктивности. Однако фиксируемое на больших массивах данных ускоряющееся сокращение длительности продуктивной жизни коров по мере роста их продуктивности (Лоскутова, Прошин, 2011) свидетельствует о том, что этот постулат перестаёт работать. Следовательно, нужна определённая смена парадигмы, чтобы этот нежелательный тренд пропорционально не усугубил проблемы экономики и безвредности молочных продуктов.

Актуальной научной задачей является разработка количественных тестов для групповой и индивидуальной оценки потенциала жизнеспособности высокопродуктивных животных. В настоящее время общая установка в селекции молочного скота, в том числе на основе геномной методологии – это повышение продуктивности до мирового уровня и борьба с ростом заболеваемости, как неизбежного следствия этого повышения. Но современный уровень знаний допускает возможность другой стратегии – повышение уровня «первичного» здоровья (Odent, 1986; Один, 2011) и поддержание оптимального соотношения молочной продуктивности и состояния функциональных резервов организма на протяжении репродуктивного периода. Новизна этого подхода состоит в переносе акцентов от борьбы с «болезнями продуктивности» к обеспечению здоровья животных.

В условиях интенсивных промышленных технологий в молочном скотоводстве наиболее узкое звено – воспроизводство дойного стада, а основная часть заболеваний высокоудойных коров относится к категории неинфекционной патологии, вызванной нарушением баланса между высоким

уровнем синтеза компонентов молока и возможностями внутренних органов поддерживать метаболический гомеостаз.

Возможных кандидатов на роль тестов для оценки потенциала жизнеспособности не следует искать при изучении физиологического гомеостаза на небольших выборках; с большей вероятностью их можно найти при массовых скрининговых обследованиях, проводимых на длительных интервалах времени с применением современных средств неинвазивного съёма физиологически значимой информации.

Это свидетельствует о необходимости расширения информации, включаемой в записи племенного учёта, в том числе за счёт организации периодического обследования животных на разных стадиях индивидуального развития. В последние годы скрининговые обследования получили мощный стимул к развитию на базе применения систем электронных микродатчиков с беспроводной передачей данных, обеспечивающих получение в реальном времени больших объёмов физиологической и биохимической информации

При наличии электронных средств идентификации животных можно во время роботизированного доения проводить систематический съём визуальной информации у всех коров с последующей передачей её в базу данных и использованием в системах искусственного интеллекта для получения цифровых индикаторов и регистрации ненормативного спада показателей упитанности, сигнализирующего о метаболическом неблагополучии уже на ранней стадии, которое при отсутствии такого контроля может закончиться вынужденной выбраковкой.

В отсутствие такой «валеологической» информации получается двойной риск. Во-первых, возникает вероятность получить «некондиционный» молодняк для ремонта стада, а во-вторых – внедрение в практику всё более многочисленных стимуляторов продуктивности, без необходимого длительного комплексного контроля их последствий в отношении метаболического, репродуктивного здоровья и выживаемости, провоцирует «болезни обмена веществ», массивное применение антибиотиков и раннюю выбраковку, что резко ограничивает возможности для расширенного воспроизводства стада.

Следовательно, для получения нужного поголовья молочного скота оптимального типа со сбалансированным соотношением параметров продуктивности, жизнеспособности и фертильности необходимо создавать систему мониторинга внешних воздействий и физиологического статуса животных на всех этапах онтогенеза, в том числе на основе микродатчиков и электронных устройств для регистрации и передачи разнообразной информации, в том числе визуальной (индексы BCS - body condition score), двигательной активности и пр., а также соответствующие технологии анализа «больших данных» для поиска прогностических тестов и разработки эффективных селекционных стратегий.

## **Заключение**

Для разработки стратегий развития отрасли молочного скотоводства, в значительной степени обеспечивающей продовольственную безопасность, ключевое значение имеет задача создания популяций молочных коров оптимального типа со сбалансированным соотношением параметров продуктивности, жизнеспособности и плодовитости. Для этого нужны ясные количественные критерии для определения принадлежности животных к различным внутривидовым группам, субпопуляциям и породам, а также эффективные тесты для учёта биологических механизмов «взаимодействия генотипа и среды».

Исследование динамики выживаемости в популяции коров чёрно-пёстрой породы, проведенное с использованием базы данных племенного учёта по региональным производственным подразделениям, проведением теоретического анализа и численного моделирования, выявило новые аспекты в трактовке параметров функции Гомпертца, которые можно использовать для ранней оценки племенных качеств животных, разработки критериев отбора, количественного прогнозирования и совершенствования управления стадом.

Величина, обратная интенсивности выбытия на первой лактации характеризует потенциал жизнеспособности («сопротивляемости смертности» по Б. Гомпертцу) данной группы животных. Эта эмпирически выявленная закономерность подтверждается теоретическим анализом зависимости средней продолжительности жизни от интенсивности выбытия на первой лактации. Таким образом, различия в уровне жизнеспособности, сформированном к началу репродуктивной деятельности, могут определять (в среднем по группе или субпопуляции) различия в показателях продолжительности продуктивной жизни животных.

Для получения достаточного поголовья молочного скота оптимального типа необходимо создавать систему мониторинга внешних воздействий и физиологического статуса животных на

всех этапах онтогенеза, а также соответствующие технологии архивации и анализа данных для поиска прогностических тестов и разработки эффективных селекционных стратегий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Вайсгерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В.* Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний // *Онтогенез*, 2011, 42(1): 30-50.
2. *Джагаров Д.Э.* Эпигенетика старения: прорывное направление геронтологии? // *Успехи геронтологии*, 2018, 31(5): 628-631.
3. *Кузнецов В.М.* Племенная оценка животных: прошлое, настоящее, будущее // *Проблемы биологии продуктивных животных*, 2012, 4: 18-57.
4. *Лукьянов К.И.* Мировые тенденции в селекции молочного скота // *Генетика и разведение животных*, 2015, 3:63-69.
5. *Один В.И.* Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XX веке // *Успехи геронтологии*, 2011, 24(1): 11-23.
6. *Прошина О., Лоскутов Н.* Воспроизводство стада: потерянная страница // *Животноводство России*. – 2011. – № 9. – С. 40-41.
7. *Уоддингтон К.Х.* Основные биологические концепции // В кн.: *На пути к теоретической биологии. I. Прологомены*. – М.: Мир, 1970, 181 с. (Пер. с англ. изд.: *Towards a theoretical biology. I. Prolegomena. IUBS Symposium* (Ed. C.H. Waddington), Birmingham: Aldine Publ., 1968).
8. *Черепанов Г.Г., Михальский А.И., Новосельцева Ж.А.* Оценка параметров выживаемости для составляющих неоднородной популяции продуктивных животных: анализ проблемы, варианты приближённого решения // *Проблемы биологии продуктивных животных*, 2017, 4: 81-95.
9. *Cherepanov G.G. Prediction of viability of cows: a new look at the old problem* // *Agri. Res. Tech. Open Access J.*, 2018, 14(5) DOI: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931
10. *Odent M.* *Primal Health*. – London: Century Hutchinson, 1986.