

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ В НЕОДНОРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ
КОРОВ: ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ, АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ДАННЫХ**

Черепанов Г.Г.

*ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФНЦ животноводства –
ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской обл., Российская Федерация*

При анализе динамики выживаемости популяций животных в период после достижения репродуктивной зрелости часто используют так наз. функцию Гомпертца $y(t) = dN/(N*dt) = B*\exp(c*t)$. Поскольку это соотношение фактически является не функцией, а дифференциальным уравнением, описывающим распределение вероятности выбытия в генетически однородной когорте, при исследовании реальных объектов возникает необходимость проведения аналитических преобразований для «привязки» этого уравнения с учётом особенностей реальных популяций. При анализе массива данных по возрастной динамике выбытия коров чёрно-пёстрой породы в 16 субпопуляциях Ленинградской области ранее было выявлено наличие отрицательной корреляции между параметрами B и c для исследованных производственных подразделений. Цель данной работы – проверка гипотез для объяснения выявленной корреляции и выработка рекомендаций для учёта неоднородности стада (субпопуляций) по параметрам выживаемости при проведении исследований по повышению жизнеспособности высокопродуктивных животных. Для проведения модельных расчётов разработан алгоритм численного интегрирования распределения Гомпертца с использованием приложения MS Excell. Расчёты показали, что выявленную корреляцию нельзя объяснить влиянием дополнительной компоненты, связанной не со старением, а с воздействием внешних воздействий, с равной вероятностью вызывающих выбытие из когорты особей разного возраста. В качестве альтернативной гипотезы было предположено, что каждое стадо представляет собой неоднородную субпопуляцию, состоящую из групп, имеющих одно и то же значение показателя c , но разные значения B и начальной численности когорты. При описании интенсивности выбытия функцией Гомпертца, наличие в стаде «короткоживущей» группы вызывает смещение вверх начального участка кривой $y(t)$, поэтому оцененная по всему стаду величина c будет занижена по отношению к её истинному значению. Хорошее совпадение прогнозируемого и эмпирического трендов на диаграмме $c = f(B)$ получено при использовании в расчётах значений B с учётом функциональной связи между B и величиной показателя жизнеспособности на первой лактации $CRI = 1/yI = 1/(B*e^c)$. По результатам проведенных расчётов прогнозируется наличие положительной корреляции величины CRI с продолжительностью продуктивной жизни коров в субпопуляциях и в составляющих однородных когортах при одном и то же значении c , которое, по-видимому является породоспецифическим показателем. Заключили, что оценку величины CRI можно использовать в качестве ранней оценки жизнеспособности и предиктора продолжительности предстоящей продуктивной жизни в неоднородных популяциях высокопродуктивных коров.

Ключевые слова: молочные коровы, продолжительность продуктивной жизни, неоднородные популяции, моделирование выживаемости, прогнозирование жизнеспособности

Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 1: 52-63

Введение

Эффекты гетерогенности популяций по параметрам выживаемости очень трудно поддаются изучению, поскольку особенностью биологии продолжительности жизни является чрезвычайно высокая вариабельность эмпирических данных, а сам по себе предмет изучения возникает только *post mortem*. Поэтому значительная часть исследований в этой области по необходимости состоит в разработке и совершенствовании средств численного анализа больших массивов эмпирических данных и проведении вычислительного эксперимента *in silico* (Ducrocq, Casella, 1996; Михальский, 2002; Roxström et al., 2003;

Hare et al., 2006; Cherepanov, Makar, 2015; Cherepanov et al., 2017). В качестве исторического свидетельства ценности такого метода исследования можно привести работы Н.В.Тимофеева-Ресовского в 30-х гг. по «теории мишеней», в которой на основе данных по выживаемости дрозофил, облучаемых ионизирующим излучением с разной длиной волны, с помощью расчётных методов было доказано, что геометрические размеры единичной мутации совпадают с размерами одного нуклеотида в составе ДНК. Это был важный шаг на пути раскрытия молекулярной природы наследственности (так же как и последующее открытие количественного соотношения четырёх оснований в составе ДНК, получившего название «правила Чаргаффа»).

Анализ возможных подходов для оценки и прогнозирования жизнеспособности популяций является актуальной задачей, однако это направление остаётся недостаточно проработанным, в том числе в области биологии продуктивных животных. В медико-биологических исследованиях получила развитие концепция о необходимости учёта гетерогенности популяций по уязвимости к действию факторов риска с переходом в состояние утраты жизнеспособности (Михальский и др., 1989; Михальский, 2002; Михальский, Цурко, 2016)

Ранее было показано, что при анализе динамики выживаемости популяций коров молочных пород можно использовать так. наз. «функцию Гомпертца», как относительную скорость выбытия особей, достигших возраста репродуктивной зрелости, за единичный отрезок времени: $y(t) = dN(t)/(dt*N(t)) = B*exp(c*t)$, где t – номер лактации, $N(t)$ – численность генетически однородной когорты с данным номером лактации, B и c – константы для данной субпопуляции или однородной группы (Черепанов, 2014, 2018). Поскольку это выражение фактически является не функцией, а дифференциальным уравнением, описывающим распределение вероятности выбытия в генетически однородной когорте, при исследовании реальных объектов возникает необходимость проведения аналитических преобразований для «привязки» этого уравнения с учётом особенностей реальных популяций.

При анализе общего массива данных по возрастной динамике выбытия коров чёрно-пёстрой породы Ленинградской области нами ранее было выявлено наличие отрицательной корреляции между показателями B и c для исследованных 16 производственных подразделений (Черепанов, 2018). Закономерность такого типа («чем больше B , тем меньше c »), известная под названием «корреляция Гомпертца-Мейкема», выявляется иногда при исследовании выживаемости в популяциях взрослых людей (Гаврилов, Гаврилова, 1991; Крутько и др., 2002). В качестве возможной причины проявления такой закономерности исследователями принимается то, что в динамику выбытия, помимо естественного возрастного снижения жизнеспособности, может вносить вклад другая компонента, связанная не со старением, а с воздействием каких-то внешних воздействий, с равной вероятностью убивающих особей разного возраста (несовместимые с жизнью травмы, особо опасные инфекции, природные катастрофы и т.п.).

Другой вариант объяснения указанной корреляции, обнаруженной при анализе динамики выбытия коров в хозяйствах Ленинградской области, был предложен нами ранее, и его работоспособность апробирована на иллюстративном численном примере (Черепанов, 2018; Cherepanov, 2018a,б). Согласно этой точке зрения, причиной снижения оцениваемого параметра c для популяций или отдельных стад может быть то, что каждое стадо представляет собой неоднородную (по параметрам выживаемости) субпопуляцию, т.е. оно составлено, как минимум из трёх групп, имеющих одно и то же значение \hat{c} , но разные значения параметра B и начальной численности (на первой лактации, N_1). При описании выживаемости всего стада функцией Гомпертца, наличие «короткоживущей» группы вызывает смещение вверх начального участка кривой $y(t)$, поэтому оцененное по всему стаду значение c_{sum} оказывается меньше \hat{c} .

Цель данной работы ÷ проверка гипотез для объяснения отрицательной корреляции между параметрами функции Гомпертца, выявленной при анализе данных по выживаемости в субпопуляциях коров, и выработка рекомендаций для учёта неоднородности стада (субпопуляций) по параметрам выживаемости при проведении исследований по повышению жизнеспособности высокопродуктивных животных.

Материал и методы

В качестве материала для исследования были использованы бонитировочные данные по возрастному составу дойного стада (количество коров на каждой из последовательных 305-дн. лактаций) в 16 производственных подразделениях Ленинградской обл. Для компенсации отклонений от стационарных условий обновления стада, данные по возрастному составу усреднялись за 4 года и производилась оценка параметров распределения Гомпертца для каждой исследуемой субпопуляции (племзаводы, районы, отдельные хозяйства).

Полученный паттерн распределения точек, представляющих значения эмпирических параметров B и c на корреляционном эллипсе и общая линия регрессии использовались в качестве эталона сравнения для последующих модельных расчётов, проведенных для проверки гипотезы о существовании механизма Гомпертца-Мейкема и для идентификации составляющих компонент (по предположению неоднородных) субпопуляций. С этой целью использовалась методика численного интегрирования распределения Гомпертца, в которой дифференциалы dN и dt заменяются единичными разностями ΔN и Δt и при условии $\Delta t = 1$ (шаг по оси независимой переменной времени = 1, одна лактация), при этом первый член функции $y(t)$, т.е. $y_1 = \Delta N/N = (N_1 - N_2)/N_1$; т.е. $y_1 * N_1 = N_1 - N_2$, следовательно, $N_2 = (1 - y_1)N_1$. Эта операция повторяется для последующих временных интервалов. Начальное значение численности когорты N_1 принимается произвольным (с расчётом, чтобы общая численность по всем лактациям была в пределах 1000-1500) (табл. 1)

Под когортой здесь понимается совокупность особей с одним и тем же годом первой лактации («продольный» метод анализа выживаемости). При «поперечном» методе последовательность значений в столбце N_i представляет собой бонитировочную численность коров по последовательным лактациям. Поскольку стадо представляет собой остатки когорт, эти два метода дают идентичные результаты при условии стационарности обновления стада на протяжении временного интервала, равного срокам существования когорт, т.е. при отсутствии значительных колебаний по численности первотёлок и уровням выбраковки на протяжении анализируемого периода. Для компенсации возможных нарушений этого условия необходимо использовать данные по возрастной структуре стада дойных коров за несколько лет.

Таблица 1. Пример численного интегрирования функции (распределения плотности вероятности) Гомпертца (при значениях параметров $B=0,1$, $c=0,16$)

t	y	$1-y$	N	ΔN	n	n^*t
1	0,117	0,883	300	35	0,117	0,117
2	0,138	0,862	265	36	0,122	0,243
3	0,162	0,838	228	37	0,123	0,369
4	0,190	0,810	191	36	0,121	0,484
5	0,223	0,777	155	35	0,115	0,576
6	0,261	0,739	121	32	0,105	0,630
7	0,307	0,693	89	27	0,091	0,637
8	0,360	0,640	62	22	0,074	0,593
9	0,422	0,577	40	17	0,056	0,501
10	0,496	0,504	23	11	0,038	0,377
11	0,582	0,418	12			T=4,5
12	0,683	0,317	5			
13	0,801	0,199	2			

Поскольку в дальнейших расчётах используются разности последовательных значений N , во избежание неустойчивости результатов вычитания при использовании малых численностей последние значения отбрасываются, т.е. «хвост распределения» обрезается и в расчёт принимается 95-98% значений N . Суммирование значений n^*t в последней колонке даёт значение средней продолжительности продуктивной жизни коров в данной когорте (T).

При модельном рассмотрении неоднородной субпопуляции, состоящей из нескольких групп, различающихся по параметрам выживаемости, вначале задаются значения параметров B , c и начальной численности групп, производится численное интегрирование, как в табл. 1, суммируются значения N_i и вычисляются последовательные значения для столбцов ΔN_i и $\Delta N_i/N_i$. Затем в приложении *Excell*

производится построение точечной диаграммы с использованием ряда значений t в качестве $x=...$ и ряда $\Delta N_i/N_i$ в качестве $y=...$, задаётся вид линии «экспоненциальный тренд», формулы регрессии и значения коэффициента детерминации R^2 .

Результаты и обсуждение

1. Проверка гипотезы о корреляционной взаимосвязи значений B и c по типу модели Гомпертца-Мейкема. Задача состояла в том, чтобы проверить возможность того, что в динамику выбытия, помимо естественного возрастного снижения жизнеспособности дойных коров, вносит вклад другая компонента, связанная не со старением, а с воздействием каких-то внешних воздействий, с равной вероятностью вызывающих выбытие из когорты особей разного возраста.

Для решения этой задачи вышеизложенный в табл. 1. алгоритм восстановления рядов численности когорты был модифицирован за счёт добавления компоненты, пропорциональной текущей численности когорты N_i с коэффициентом пропорциональности 0,03; 0,06 и 0,1 (табл. 2):

$$N''_{(i+1)} = (1-y_i) * N''_i - (0,03 * N''_i)$$

При тех же значениях B и c при использовании коэффициента 0,03 численность когорты на второй лактации $N''_2 = (0,883 * 300) - 0,03 * 300 = 256$, третий член $N''_3 = 213$ и т.д. Средняя продолжительность продуктивной жизни при этом снизилась с 4,5 до 3,9 лактации. В логарифмическом масштабе полученные графики имеют вид, характерный для модели Гомпертца-Мейкема – линии тренда сходятся в одной точке при экстраполяции в область больших значений времени (номеров лактации), при этом наблюдается отрицательная корреляция между значениями B и c (рис. 1, 2).

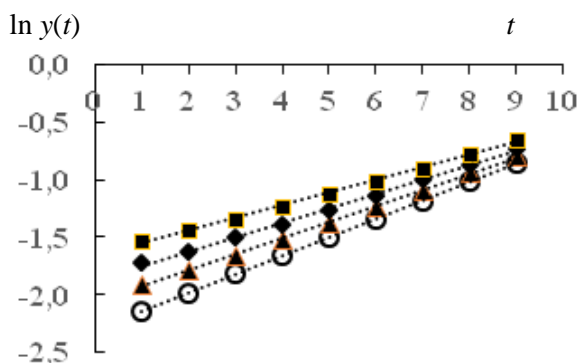


Рис. 1. Логарифмический график интенсивности выбытия для четырёх однородных когорт, полученный при интегрировании функции Гомпертца $y(t)$, с учётом добавочной компоненты выбытия, t — возраст в лактациях. Обозначения: $\circ - N(i+1) = (1-y_i) * N_i$; $\blacktriangle - N(i+1) = (1-y_i) * N_i - (0,03 * N_i)$; $\blacklozenge - N(i+1) = (1-y_i) * N_i - (0,06 * N_i)$; $\blacksquare - N(i+1) = (1-y_i) * N_i - (0,1 * N_i)$.

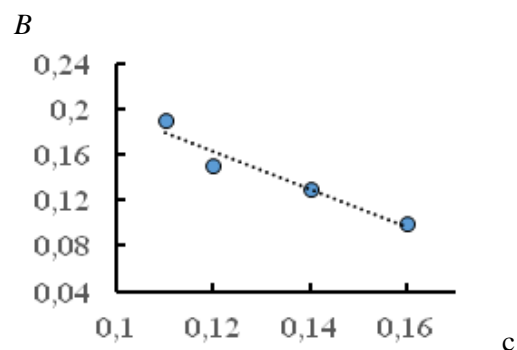


Рис. 2. Корреляция между значениями параметров B и c для четырёх модельных однородных когорт при учёте добавочной компоненты выбытия, пропорциональной текущей численности с коэффициентом пропорциональности, не зависящем от возраста (см. рис. 1)

Таблица 2. Расчёт динамики численности когорты с использованием алгоритма численного интегрирования модифицированного распределения Гомпертца

t	N''	$\Delta N''$	$\Delta N''/N''$	$\text{LN}(\Delta N''/N'')$	n	$n * t$
1	300	44	0,147	-1,91	0,147	0,147
2	256	43	0,168	-1,79	0,143	0,286
3	213	41	0,192	-1,65	0,136	0,408
4	172	38	0,220	-1,52	0,126	0,504
5	134	34	0,253	-1,38	0,113	0,565
6	100	29	0,291	-1,23	0,097	0,585
7	71	24	0,337	-1,09	0,080	0,559
8	47	18	0,390	-0,94	0,061	0,491
9	29	13	0,452	-0,79	0,043	0,391
10	16					$T=3,9$

Совершенно по-другому располагаются логарифмические графики интенсивности выбытия в изученной популяции коров (рис. 3) при наличии аналогичной корреляции между параметрами B и c (рис. 4). Следовательно, причиной этой корреляции служит какой-то другой механизм, отличный от модели Гомпертца-Мейкема.

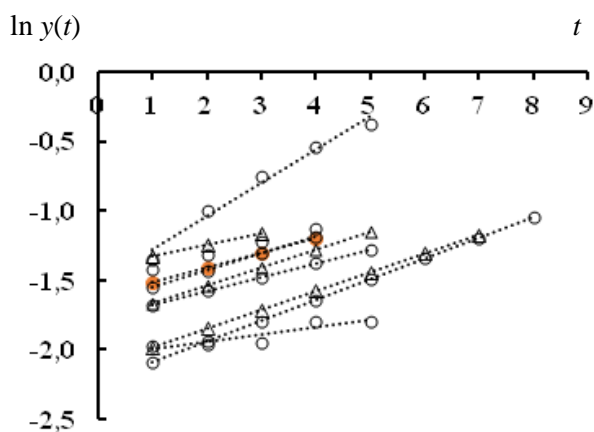


Рис. 3. Логарифмический график динамики интенсивности выбытия $y(t) = \Delta N/N = B \cdot \exp(c \cdot t)$, (t – номер лактации) для 9 субпопуляций чёрно-пёстрой породы из общего массива эмпирических данных по 16 производственным подразделениям Ленинградской области. Интервал значений B в разных подразделениях – от 0,08 до 0,15, интервал значений c – от 0,1 до 0,24.

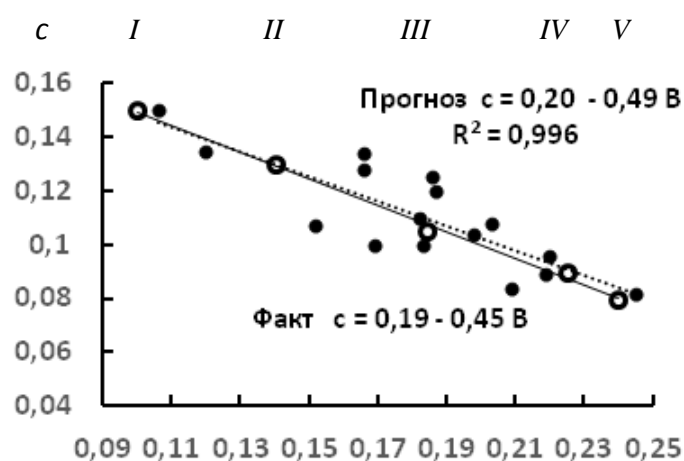


Рис. 4. Корреляция между значениями параметров B и c функции Гомпертца, использованной для анализа динамики выбытия коров чёрно-пёстрой породы. ● – эмпирические данные; ○ – модельный прогноз для пяти неоднородных субпопуляций, каждая из которых состоит из трёх групп с одинаковыми значениями $c = 0,16$, но с разными значениями B и начальной численности когорт (см. ниже).

2. Проверка гипотезы о неоднородности субпопуляций

Альтернативным вариантом объяснения отрицательной взаимосвязи параметров B и c в субпопуляциях коров одной породы может быть то, что каждое стадо представляет собой неоднородную субпопуляцию, т.е. оно составлено из групп, имеющих одно и то же «генеральное» значение \hat{c} (возможно, характерное для данной породы), но разные значения B и начальной численности когорт. При описании выживаемости всего стада функцией Гомпертца, наличие «короткоживущей» группы вызывает смещение вверх начального участка кривой $y(t)$, поэтому оцененное по всему стаду (т.е. по сумме численностей составляющих групп) значение c_{sum} оказывается меньше \hat{c} . Задача состояла в том, чтобы найти (методом последовательного приближения) такие значения B_i , и начальной численности для нескольких однородных групп – составляющих отдельное стадо в изучаемых неоднородных субпопуляциях, чтобы значения c_{sum} и B_{sum} , определяемые по динамике суммарной численности остатков этих групп (когорт), максимально приближались к линии тренда фактических значений c и B по исследованным субпопуляциям. При этом производилось несколько серий расчётов, в каждой из которых использовалось одно значение \hat{c} . Совпадение расчётного тренда с фактической линией регрессии было получено только при значении $\hat{c} = 0,16$ ($R^2=0,996$, рис.4)

Для проверки адекватности данной модели были проведены расчёты для пяти неоднородных субпопуляций, каждая из которых состоит из трёх групп с одинаковыми значениями c , но с разными значениями B и начальной численности когорт. В данной работе рассмотрен вариант неоднородной субпопуляции (стада) численностью 1000 голов, состоящей из трёх групп с начальной численностью когорт 300, 300 и 400. В двух других вариантах принималось несколько иное соотношение: 200-600-200 и 330-330-330, но «разброс точек» по отношению к эмпирической линии регрессии при этом оказался выше, и в данной работе эти варианты не рассматриваются. Ставилась задача определить значения параметров B_{sum} и c_{sum} для пяти точек, представляющих 15 групп с разными значениями B и

начальной численности когорты, по критерию максимально возможного приближения к эмпирически наблюдаемой линии регрессии.

В первой серии расчётов производилось численное интегрирование распределения Гомпертца по пяти вариантам (для получения пяти точек на целевой линии регрессии) с тремя градациями отсчётов на равномерной шкале B при одном и том же значении параметра c . В этой серии расчётов поставленная цель оказалась недостижимой, т.е. оказалось невозможным приблизить расчётную линию тренда к эмпирически наблюдаемой линии регрессии.

Причиной этому, как выяснилось, было то, что для решения поставленной задачи некорректно применение для отсчётов параметра B равномерной шкалы, которая использовалась при построении эмпирической линии регрессии. Как указывалось выше, наличие «короткоживущей» группы, т.е. группы с более низкой жизнеспособностью, должно вызывать некоторое смещение вверх начального участка кривой $y(t)$, оцененной по всему стаду (т.е. по сумме численностей составляющих когорт), вследствие этого c_{sum} оказывается меньше \hat{c} . По этой причине отсчёты величины B для составляющих групп (с последующим прогнозом кривой $y(t)$ для всего стада) необходимо производить не по равномерной шкале B , а по шкале, полученной путём её преобразования в «шкалу жизнеспособности», а после получения решения уравнений в этой системе и последующего перехода к исходной координатной сетке, в случае совпадения прогнозных и эмпирических значений задачу можно будет считать решённой.

В данном случае необходимо учесть наличие нелинейной взаимосвязи между параметром B и величиной показателя жизнеспособности на первой лактации (табл. 3), $CR1 = 1/y_1 = 1/(B \cdot 2.72^c)$ (Черепанов, 2014). В качестве иллюстрации на рис. 5 показаны два варианта динамики жизнеспособности в когортах, имеющих разные значения параметра B (0,1 и 0,2) и одно и то же значение c (0,2). В данном случае средние по выборке значения $CR1$ равны 4,1 и 8,3, а значения t , соответствующие достижению нижней границы жизнеспособности и исчерпанию соответствующих когорт для этих двух вариантов равны 6,2 и 2,5 лактации.

Учёт этих количественных соотношений имеет существенное значение при выборе градаций параметра B в однородных группах, составляющих модельную субпопуляцию, и интервальных групповых величин. Поэтому в расчётах по вариантам I – V (табл. 4) значения параметра B для отдельных групп, составляющих субпопуляцию, подбирались так, чтобы соответствующие им значения CR в группах $B1(CR1.1)$; $B2(CR1.2)$; $B3(CR1.3)$ различались приблизительно на одно и то же количество единиц CR (в табл. 4 для разных вариантов расчёта они различаются примерно на 2 или 3 ед. $CR1$).

Таблица 3. Нелинейная (степенная) зависимость конститутивной резистентности на первой лактации ($CR1$) от величины параметра B

B	$CR1 = 1/(B \cdot 2.72^{0,16})$
0,06	14,20
0,08	10,65
0,1	8,52
0,12	7,10
0,14	6,09
0,16	5,33
0,18	4,73
0,2	4,26
0,22	3,87
0,24	3,55
0,26	3,28
0,28	3,04
0,3	2,84
0,32	2,66

Примечание: 0,16 – значение параметра c

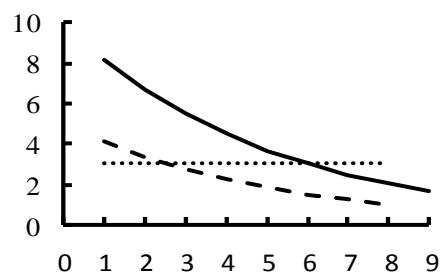


Рис. 5. Два варианта динамики жизнеспособности в когортах, имеющих разные значения параметра B (0,1 и 0,2) и одно значение c (0,2) в функции Гомпертца $y(t)$. По оси абсцисс – t (номер лактации), по оси ординат – показатель $CR(t)$ (конститутивная резистентность) – величина, обратная интенсивности выбытия. условная нижняя граница жизнеспособности, определяющая сроки исчерпания когорт.

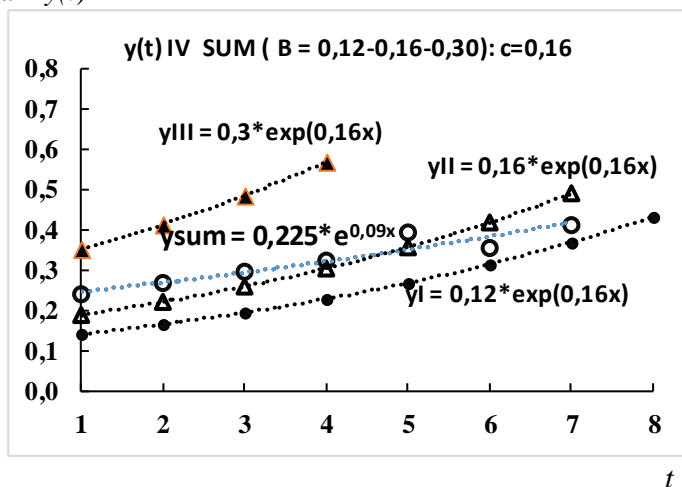
Таблица 4. Исходные данные для модельного прогноза отрицательной корреляции между параметрами B и c функции Гомпертца для пяти неоднородных субпопуляций

	$B1(CR1.1)$	$B2(CR1.2)$	$B3(CR1.3)$	$B\ sum$	$c\ sum$
I	0,08(10)	0,1(8)	0,12(6,5)	0,1	0,15
II	0,08(10)	0,12(7)	0,20(4)	0,14	0,13
III	0,09(9)	0,14(6)	0,27(3)	0,184	0,105
IV	0,12(7)	0,16(5)	0,3(2,7)	0,225	0,09
V	0,124(6,6)	0,18(4,6)	0,32(2,6)	0,24	0,08
N_i	300	300	400		

Примечания: I-V – обозначения точек с расчётными координатами $B\ sum$, $c\ sum$ для пяти субпопуляций, каждая из которых состоит из трёх однородных групп с одним значением $c = 0,16$, но с разными значениями B и начальной численности N_i .

Линия тренда, потроенная по значениям параметров $B\ sum$ и $c\ sum$, оцененным по возрастной динамике выбытия в субпопуляциях и полученных после суммирования численности составляющих однородных групп (рис. 6 а,б), практически совпала с эмпирической линией регрессии, оцененной по всем производственным подразделениям (рис. 4) Полученная последовательность значений c на точечной диаграмме $c = f(B)$ характеризуется отрицательным линейным трендом с высоким значением коэффициента детерминации ($R^2 = 0,996$). Поскольку для прогноза выживаемости для всех модельных групп использовалось одно и то же значение показателя \hat{c} (0,16), выявленное совпадение прогноза и эмпирических данных можно трактовать в том смысле, что продолжительность хозяйственного использования лактирующих коров зависит, в основном, не от темпа старения, а от потенциала жизнеспособности, сформированного до начала лактационной деятельности.

а $y(t)$



б $y(t)$

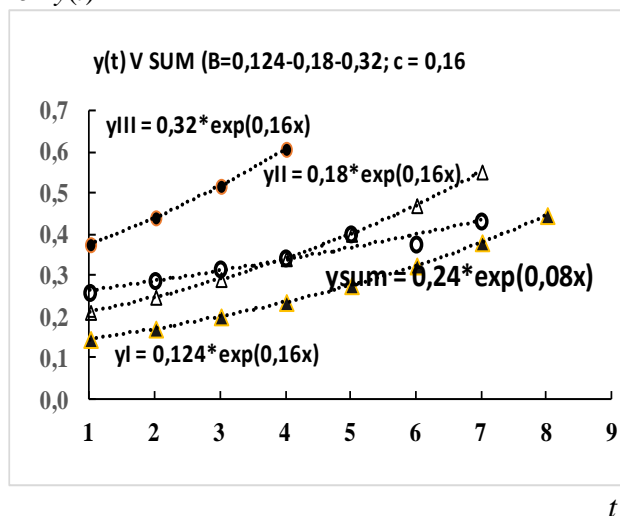


Рис. 6 а,б. Расчётные возрастные тренды интенсивности выбытия $y(t)$ по вариантам IV и V (табл. 3) для субпопуляций, полученных путём объединения трёх однородных групп, и для составляющих групп (y_I , y_{II} , y_{III}); $y\ sum$; $c\ sum$ – расчётные кривые с параметров $B\ sum$ и $c\ sum$ для субпопуляций, совпадающие с фактическими значениями на линии эмпирической регрессии для исследованных производственных подразделений.

Действительно, по данным проведенных расчётов прогнозируется зависимость средней продолжительности продуктивной жизни неоднородной субпопуляции от величины конститутивной резистентности на первой лактации (рис. 7). Аналогичная зависимость получена по сводным данным для 15 однородных групп – составляющих пяти субпопуляций одной породы. Теоретически, при расширении диапазона варьирования величины $CR1$, как показано ранее, следует ожидать отклонения от линейного тренда (Черепанов и др., 2017), однако в исследованной области значений этого параметра такое отклонение можно считать малозначимым (рис. 8).

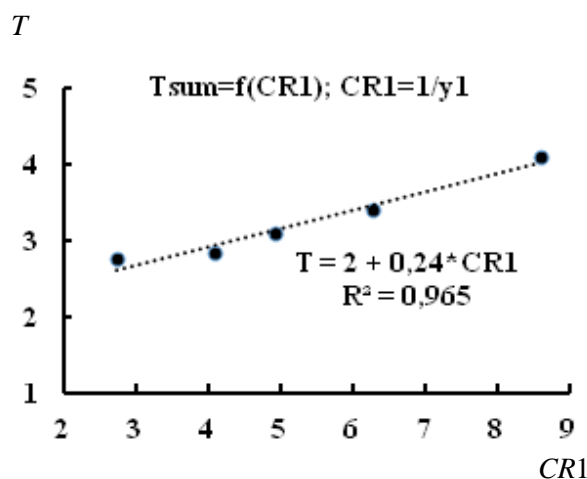


Рис. 7. Прогнозируемая зависимость средней продолжительности продуктивной жизни для пяти неоднородных субпопуляций (T , в лактациях) от величины конститутивной резистентности на первой лактации $CR1 = 1/y1 = 1/(B*2.72^c)$.

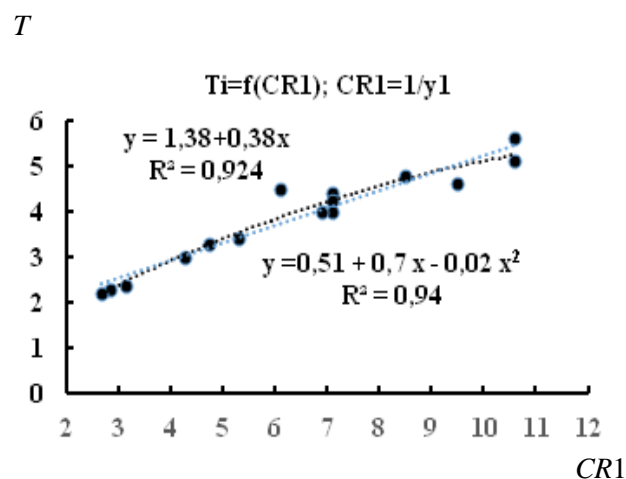


Рис. 8. Прогнозируемая зависимость средней продолжительности продуктивной жизни T от величины конститутивной резистентности на первой лактации $CR1$ для 15 однородных групп, составляющих 5 субпопуляций одной породы.

В целом, полученные данные можно считать развитием ранее предложенной концепции о ключевой роли конститутивной резистентности для оценки потенциала жизнеспособности и прогнозирования продолжительности продуктивной жизни молочных коров. В силу слабой изученности общей проблемы жизнеспособности, предложенный термин следует считать предварительной дефиницией, подлежащей уточнению в ходе последующих исследований, наряду с такими аналогичными по смыслу выражениями, как «сопротивляемость смертности» (по Б. Гомпертцу), «витальность», «жизненность», «резерв общих защитных сил», которые используются в современной литературе, но не имеют адекватного количественного выражения. Применительно к изучаемой проблеме жизнеспособности высокопродуктивных коров, под конститутивной резистентностью целесообразно понимать снижающуюся после достижения возраста репродуктивной зрелости способность лактирующих животных поддерживать на оптимальном уровне показатели лактационной деятельности, здоровья и репродуктивной функции. Как следует из графиков, приведенных на рис. 5, скорость снижения этого показателя наибольшая на первых лактациях (поэтому нужно повышать не «долголетие», а начальную жизнеспособность коров).

Обсуждение и заключительные замечания

В отличие от «индуцибельной» резистентности, характеризующей реакции на воздействия внешних и внутренних факторов со стороны иммунной, нервной, гуморальной и других систем физиологического гомеостаза, конститутивная резистентность проявляется в «медленном времени» и формируется в основном в периоды раннего развития, предшествующие достижению возраста репродуктивной зрелости, переходу клеток основных тканей в постмитотическое состояние с последующим экспоненциальным снижением многих эссенциальных функций организма (Черепанов, 2019). Эти формообразующие процессы инициируются уже на самых ранних стадиях внутриутробного развития, поэтому проследить связь между первичными нежелательными сдвигами в этих процессах на «глубинном уровне» и нарушениями физиологических функций на последующих стадиях развития организма – это специфическая задача, требующая определённой смены парадигмы, наработки новых методологических подходов и необходимого технического инструментария. Решение этой задачи облегчается в связи с появлением новых технических средств (Черепанов, 2019). Так, для предупреждения негативных сдвигов на ранних стадиях эмбриогенеза целесообразно фиксировать снижение индекса BCS у коров в послелетельный период, например, по данным видеоиндикации.

У исследователей и клиницистов существует мнение, что смерть (или для продуктивных животных – выбытие по сумме причин) откладывается потому, что особи достигают старших возрастов с лучшим здоровьем (Vaupel, 2010). Иными словами, начиная с определённого возраста, способность

организма поддерживать гомеостаз снижается, так что по достижении минимального её уровня организм может погибнуть от «первой попавшейся» причины, поскольку даже слабые нарушения делают восстановление здоровья невозможным. Поэтому для снижения потерь от многочисленных полиэтиологических болезней (в том числе так называемых «болезней продуктивности» животных – болезней вымени, репродуктивных органов, конечностей и др.), следует в первую очередь профилактировать возраст-зависимый спад общей жизнеспособности организма. Новизна этого подхода состоит в ориентации, в первую очередь, не на диагностику и лечение конкретных болезней, а на отслеживание и профилактику глубинных процессов, повышающих риск преждевременного истощения функциональных резервов организма в ходе нормальной жизнедеятельности. Пока же селекция молочного скота ведётся, в основном, по удою, статям и формам вымени, весь молодняк идёт «потоком» на воспроизводство стада, а по мере повышения его продуктивности (в процессе селекции и за счёт интенсивного кормления, применения биологически активных добавок и стимуляторов) снижается жизнеспособность, увеличивается выбраковка, страдает качество и безопасность получаемой продукции.

Таким образом, существует два концептуально разных подхода – первый сосредоточен на оценке племенной ценности всех животных по комплексу продуктивных признаков безотносительно их потенциала жизнеспособности и на борьбе с болезнями; второй подход нацелен на обеспечение максимально возможного уровня «первичного здоровья» (Odent, 1986; Один, 2011; Черепанов, Михальский, 2016) и выявление групп «потенциальных долгожителей». Различие в этих двух подходах имеет фундаментальный характер, поскольку здоровье и болезни – это в значительной мере разные сущности, понятие «здоровье» значительно шире, необходимость врачевания болезней можно рассматривать как неумение поддерживать здоровье в границах его возрастной нормы. Ещё И.П. Павлов утверждал, что медицина будущего – это профилактическая медицина, поэтому в XXI веке и ветврач, и селекционер должны уметь оценивать потенциал здоровья, повышать биологические возможности и степень надёжности функциональных систем организма (особенно у потомства племенных малопродуктивных животных).

С этой точки зрения, выявленную (пока на уровне выборки и субпопуляции) возможность использования показателя *CRI* для оценки жизнеспособности и прогнозирования продолжительности хозяйственного использования высокопродуктивных коров можно рассматривать в качестве отправной позиции для последующих более детальных исследований, в том числе на клеточном и молекулярном уровне. В данной работе впервые на большом эмпирическом материале получено подтверждение ранее сформулированной гипотезы о том, что у всех однородных групп в составе субпопуляций и отдельных стад молочных коров показатель экспоненты в распределении Гомпертца (определяющий темп старения) может иметь одно и то же значение (вероятно, характерное для данной породы), а различия по продолжительности продуктивной жизни в значительной степени обусловлены разными уровнями жизнеспособности на первой лактации.

Такая трактовка полученных результатов согласуется с данными научных исследований и эмпирических наблюдений, свидетельствующих о том, что «начальный» уровень жизнеспособности является результатом взаимодействия между генетически обусловленными эффектами и эпигенетическими модификациями, фиксирующимися в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных факторов на этапах онтогенеза, предшествующих возрасту репродуктивной зрелости (Odent, 1986; Один, 2011; 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 зрелости возникают группы (субпопуляции) с разным потенциалом жизнеспособности

Другая проблема в разведении и использовании молочного скота связана с необходимостью принимать в расчёт гетерогенность популяций по параметрам жизнеспособности. В этой связи необходимо отметить, что в мировой литературе очень мало работ по всестороннему изучению феномена гетерогенности популяций по параметрам выживаемости (Черепанов и др., 2017). Если не считать выявленные в ходе селекционной работы различия по продолжительности жизни дочерей отдельных быков, свидетельства неоднородности популяций этого типа до сих пор (в том числе в

области медико-биологических исследованиях) были, в сущности, косвенными, основанными на математическом анализе динамики заболеваемости и смертности. В определённой степени это обусловлено тем, что в каждом новом направлении в биологии на первом этапе, когда ещё недостаточно определён объект и нет методик количественного анализа, всегда вначале отрабатываются преимущественно концептуальные аспекты. В этой связи, в настоящее время целесообразно провести поиск возможных путей получения дополнительной эмпирической базы, помимо динамики численности когорт, в том числе регистрацию возрастной динамики 305-дн. надоев для групп коров с разной продолжительностью хозяйственного использования (Черепанов и др., 2013).

Оценивая с этих позиций результаты, полученные в данной работе, следует отметить, что они имеют ориентировочный характер, поскольку не проведена процедура оптимизации численных оценок (для этого понадобится разработка специальных программ или адаптация существующего программного обеспечения). Тем не менее, полученные данные дают дополнительную аргументацию о возможности и необходимости учитывать в научных исследованиях и в практической работе неоднородность популяций по выживаемости, т.е. существование групп, различающихся по величине средней и максимальной продолжительности хозяйственного использования. Поэтому в дальнейшей работе в этом направлении следует развивать комплексный подход с использованием различных методических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В. Эпигенетическая эпидемиология возрастзависимых заболеваний // *Онтогенез*. – 2011. – Т. 42. – № 1. – С. 30-50.
2. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука, 1991.
3. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Е.М. Математические основания геронтологии. Серия «Проблемы геронтологии». – вып. 4 (ред. В.Н. Крутько). М.: УРСС, 2002.
4. Михальский А.И., Петровский А.М., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций. – М.: Наука, 1989.
5. Михальский А.И. Методы анализа гетерогенных структур в популяции. – М.: ИПУ РАН, 2002. – 62 с.
6. Михальский А.И., Цурко В.В. Анализ рисков с учётом гетерогенности и сочетанной заболеваемости // *Мат. девятой межд. конф. «Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2016»*. – М.: ИПУ РАН, 2016. – Том 2. – С. 388-390.
7. Один В.И. Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XX веке // *Успехи геронтологии*. – 2011. – Т. 24. – № 1. – С. 11-23.
8. Черепанов Г.Г. Обоснование концепции о ключевой роли конститутивной резистентности для жизнеспособности и длительности использования высокопродуктивных животных // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2014. – № 4. – С. 5-34.
9. Черепанов Г.Г., Михальский А.И. Проблема поиска возможных подходов для оценки потенциала жизнеспособности и продления сроков использования высокопродуктивных животных // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2016. – № 1. – С. 5-25.
10. 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. – С. 83-97.
11. Черепанов Г.Г. Исследование динамики выживаемости коров дойного стада: анализ производственных данных и вычислительное моделирование // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2018. – № 2. – С. 101-111.
12. Черепанов Г.Г. Проблемы прогнозирования и повышения жизнеспособности продуктивных животных: интегративный подход с позиций биологии развития // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2019. – № 4. – С. 5-22.
13. Cherepanov G.G., Bogdanova N.A., Makar Z.N. Special traits of the age dynamics of milk production in dairy cows in relation to their viability // *Russian Agricultural Sciences*. – 2013. – Vol. 39. – No. 5-6. – P: 442-445.
14. Cherepanov G.G., Makar Z.N. Analysis of relationship between viability of cows, herd turnover rate, and milk production efficiency (system and algorithm modeling) // *Russian Agricultural Sciences*. – 2015. – Vol. 41. – No. 2-3. – P. 166-170. DOI 10.3103/S106836741502007X
15. Cherepanov G.G., Mikhalskii A.I., Novoseltseva J.A. Estimation of Survival Parameters in Heterogeneous Population (Heterogeneity parameters estimation) // In: 11th IEEE International Conference on Application of Information and Communication Technologies (AICT). 20-22 Sep 2017, Moscow, Russia. – P. 433-436

16. Cherepanov G.G. Prediction of viability of cows: a new look at the old problem // *Agricultural Research and Technology. Open Journal (ARTOAJ)*. – 2018a. – Vol. 141. – Issue 5: ARTOAJ.MS.ID.555931, DOI: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931
17. Cherepanov G.G. An Empirical and *In Silico* Study of the Survival of Dairy Cows in Heterogeneous Population // *Agricultural Research and Technology Open Journal (ARTOAJ)*. – December 2018b. – Vol. 19. – Issue 2. DOI: 10.19080/ARTOAJ.2019.18.556088
18. Ducrocq V., Casella G. A Bayesian analysis of mixed survival models // *Genet. Sel. Evol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 505-529.
19. Hare E., Norman H.D., Wright J.R. Survival rates and productive herd life of dairy cattle in the United States // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89. – P. 3713-3720.
20. Odent M. *Primal Health*. – London: CenturyHutchinson, 1986.
21. Roxström A., Ducrocq V., Strandberg E. Survival analysis of longevity in dairy cattle on a lactation basis // *Genet. Sel. Evol.* – 2003. – Vol. 35. – P. 305-318.
22. Vaupel J.W. Biodemography of human aging // *Nature*. – 2010. – Vol. 404. – No. 7288. – P. 536-542.

REFERENCES

1. Cherepanov G.G., Bogdanova N.A., Makar Z.N. Special traits of the age dynamics of milk production in dairy cows in relation to their viability. *Russian Agricultural Sciences*, 2013, 39(5-6): 442-445.
2. Cherepanov G.G. [Justification of the concept of the key role of constitutive resistance for the viability and duration of use of highly productive animals]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2014, 4: 5-34.
3. Cherepanov G.G., Makar Z.N. Analysis of relationship between viability of cows, herd turnover rate, and milk production efficiency (system and algorithm modeling). *Russian Agricultural Sciences*, 2015, 41(2-3): 166-170. DOI 10.3103/S106836741502007X
4. Cherepanov G.G. Mikhal'skii A.I. [The problem of finding possible approaches to assess the potential for viability and extend the life of highly productive animals]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2016, 1: 5-25.
5. Cherepanov G.G., Mikhal'skii A.I., Novosel'tseva Zh.A. [Estimation of survival parameters for the components of a heterogeneous population of productive animals: analysis of the problem, options for an approximate solution]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2017, 4: 83-97.
6. Cherepanov G.G., Mikhalskii A.I., Novoseltseva J.A. Estimation of Survival Parameters in Heterogeneous Population (Heterogeneity parameters estimation) // In: *11th IEEE International Conference on Application of Information and Communication Technologies (AICT)*. 20-22 Sep 2017, Moscow, Russia, P. 433-436
7. Cherepanov G.G. [The study of the dynamics of the survival of dairy herd cows: analysis of production data and computational modeling]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2018, 2: 101-111.
8. Cherepanov G.G. [Problems of forecasting and increasing the viability of productive animals: an integrative approach from the standpoint of developmental biology]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2019, 4: 5-22.
9. Cherepanov G.G. Prediction of viability of cows: a new look at the old problem. *Agricultural Research and Technology. Open Journal (ARTOAJ)*. 2018, 141(5): ARTOAJ.MS.ID.555931. DOI: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931
10. Cherepanov G.G. An Empirical and *In Silico* Study of the Survival of Dairy Cows in Heterogeneous Population. *Agricultural Research and Technology Open Journal (ARTOAJ)*. December 2018, 19(2). DOI: 10.19080/ARTOAJ.2019.18.556088
11. Ducrocq V., Casella G. A Bayesian analysis of mixed survival models. *Genet. Sel. Evol.* 1996, 28: 505-529.
12. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni* (Life expectancy biology). Moscow: Nauka Publ., Moscow: Nauka Publ., 1991.
13. Hare E., Norman H.D., Wright J.R. Survival rates and productive herd life of dairy cattle in the United States. *J. Dairy Sci.* 2006, 89: 3713-3720.
14. Krut'ko V.N., Slavin M.B., Smirnova E.M. *Matematicheskie osnovaniya gerontologii. Seriya «Problemy gerontologii»* (Mathematical foundations of gerontology. Series "Problems of Gerontology"). Vol. 4 (Ed. V.N. Krut'ko). Moscow: URSS Publ., 2002.
15. Mikhal'skii A.I., Petrovskii A.M., Yashin A.I. *Teoriya otsenivaniya neodnorodnykh populyatsii* (Theory of estimation of heterogeneous populations). Moscow: Nauka Publ., 1989.
16. Mikhal'skii A.I. *Metody analiza geterogennykh struktur v populyatsii* (Methods for the analysis of heterogeneous structures in a population). Moscow: IPU RAN Publ., 2002, 62 p.
17. Mikhal'skii A.I., Tsurko V.V. [Hazard analysis taking into account heterogeneity and combined morbidity]. In: *Mat.*

- devyatoi mezhd. konf. «Upravlenie razvitiem krupnomasshtabnykh sistem MLSD'2016» (Mat. 9th Int. Conf.: Managing the development of large-scale systems MLSD'2016). Moscow: IPU RAN Publ., 2016, Vol. 2, P. 388-390.*
18. Odent M. Primal Health. London: Century Hutchinson, 1986.
 19. Odin V.I. [The crisis of gerontology: on the issue of primary health in the 20th century]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2011, 24(1): 11-23.
 20. Roxström A., Ducrocq V., Strandberg E. Survival analysis of longevity in dairy cattle on a lactation basis. *Genet. Sel. Evol.* 2003, 35: 305-318.
 21. Vaiserman A.M., Voitenko V.P., Mekhova L.V. [Epigenetic epidemiology of age-related diseases. *Ontogenez - Developmental Biology*. 2011, 42(1): 30-50.
 22. Vaupel J.W. Biodemography of human aging. *Nature*. 2010, 404(7288): 536-542.

**Studying survival dynamics in heterogeneous populations of cows:
methodology and analysis of empirical data**

Cherepanov G.G.

*Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition - Branch of Ernst Federal
Science Center for Animal Husbandry - Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation*

ABSTRACT. When analyzing the dynamics of survival in populations of dairy cows in the periods after reaching reproductive maturity, the so-called Gompertz function $y(t) = B \cdot \exp(-c \cdot t)$ may be used. Since this relation is actually not a function, but a differential equation describing the probability distribution of the culling in a genetically homogeneous cohort, when studying real objects, it becomes necessary to carry out analytical transformations to “link” this equation taking into account the characteristics of real populations. When analyzing an array of data on the age-related culling dynamics of Black-and-White cows in 16 subpopulations of the Leningrad oblast, the presence of a negative correlation between parameters B and c in the studied production units was previously revealed. The purpose of this work is to test hypotheses to explain this correlation and develop recommendations to take into account the heterogeneity of the herd (subpopulations) in terms of survival when conducting studies to increase the viability of highly productive animals. To carry out model calculations, an algorithm for numerically integrating the Gompertz distribution using the MS Excell application was developed. Calculations showed that the revealed correlation cannot be explained by the effect of an additional component, associated not with aging, but with the external influences, with equal probability causing retirement of individuals of different ages from the cohort. As an alternative hypothesis, it was suggested that each herd is a heterogeneous subpopulation consisting of groups having the same exponential exponent c , but different values of B and the initial cow's number in the cohort. When describing the culling rate by the Gompertz function, the presence of a “short-lived” group in the herd causes an upward shift of the initial portion of the $y(t)$ curve, so the value of c estimated over the whole herd will be underestimated relative to its true value. Good agreement between the predicted and empirical trends in the diagram $c = f(B)$ was obtained using a non-linear scale along the B axis taking into account the functional relationship between B and the value of “constitutive resistance” at the first lactation $CRI = 1/y_1 = 1/(B \cdot 2,72^c)$. According to the results of the calculations, the presence of a positive correlation between the CRI value and the length of productive life of cows in the subpopulations and in the component homogeneous cohorts is predicted at the same value of c , which is apparently a breed-specific parameter. Concluded that an estimate of CRI can be used as an early assessment of viability and a predictor of the length of productive life in heterogeneous populations of highly productive cows.

Keywords: dairy cows, length of productive life, heterogeneous populations, survival modeling, prediction of viability

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2020, 1: 52-63

Поступило в редакцию: 30.01.2020

Получено после доработки: 03.03.2020

Черепанов Геннадий Георгиевич, д.б.н., с.н.с., тел. 89611243110@mail.ru

Автор выражает глубокую признательность проф. В.М. Кузнецову за предоставление производственных данных и за содействие в работе.