

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 001.18:636.2.082:612.013

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.5-22

**ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ: ИНТЕГРАТИВНЫЙ
ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ**

Черепанов Г.Г.

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

Основная причина сокращения продолжительности жизни у маточного поголовья высокопродуктивных животных заключается в отсутствии эффективных тестов на жизнеспособность для включения их в селекционные индексы и мониторинга этого признака при использовании интенсивных технологий. При ретроспективном анализе данных по племенному учёту молочного скота ранее было показано, что среднюю продолжительность продуктивной жизни в когорте коров можно спрогнозировать по данным выбытия на первой лактации (Черепанов, 2018). Это означает, что потенциал жизнеспособности формируется на этапах онтогенеза, предшествующих достижению возраста репродуктивной зрелости. Цель данной работы – систематизация научных результатов, полученных в области биологии развития, для содержательной трактовки выявленных закономерностей и поиска возможных подходов по ранней оценке жизнеспособности и прогнозированию выживаемости популяций высокопродуктивных животных. Основные разделы статьи: здоровье, гомеостаз, гомеорез, возрастное снижение жизнеспособности, возраст-зависимые факторы формирования жизнеспособности (эмбриональный импринтинг, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, эпимутации, белки теплового шока, система «омоложения» половых клеток, система антиоксидантной защиты, клеточное старение, репродуктивное укорочение теломера). Проведенный анализ показал, что возможных кандидатов на роль тестов для ранней оценки жизнеспособности и прогнозирования выживаемости с большей вероятностью можно найти в области действия конститутивных эпигенетических факторов. Для продления срока продуктивной жизни необходимо увеличивать «начальную» величину жизнеспособности (потенциала выживаемости) за счёт мониторинга физиологического статуса матерей и устранения неблагоприятных отклонений в период пренатального развития, а также проведения скрининговых обследований в периоды, предшествующие наступлению репродуктивной зрелости.

Ключевые слова: продуктивные животные, молочные коровы, здоровье, жизнеспособность, эпигенетика, продолжительность продуктивной жизни, прогнозирование

Проблемы биологии продуктивных животных, 2019, 2: 5-22

Введение

Разработка программ научно-технологического развития имеет важнейшее значение для всех 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 – ростом «болезней продуктивности», спадом воспроизводства, ухудшением качества и безопасности получаемой молочной продукции (Vanraden, Wiggans, 1995; Novaković et al., 2009; Прошина, Лоскутов, 2011; Сельцов и др., 2012; Карликова, 2012; Miglior et al., 2017; Britt et al., 2018). Поэтому в центре внимания

исследователей оказывается проблема создания популяций молочных коров оптимального типа со сбалансированным соотношением параметров продуктивности и жизнеспособности.

В прикладных исследованиях по жизнеспособности молочных коров, как правило, ограничиваются подсчётом средней длительности хозяйственного использования и структуры заболеваемости в стаде, в отдельных работах на малых выборках проводят анализ показателей клеточного и биохимического состава крови. Такие исследования дают полезную информацию о «положении дел в хозяйстве» и о сдвигах в физиологическом статусе при технологических внешнесредовых воздействиях, но они не эффективны для понимания процессов, протекающих в «медленном времени», требующих длительного наблюдения и исследования.

Жизнеспособность, как количественный признак, применяемый для отдельной особи или генетически однородной когорты лактирующих животных, следует рассматривать как снижающуюся с возрастом способность поддержания в оптимальных границах показателей продуктивности, здоровья и репродуктивной функции. При попытках анализа этих показателей на уровне стада и популяции исследователи сталкиваются с трудностями, связанными с необходимостью рассмотрения в комплексе трёх основных технологических аспектов ведения животноводства – 1) разведение (селекционно-племенная работа), 2) кормление/содержание и 3) воспроизводство стада. Поскольку традиционно эти три аспекта прорабатываются разными специалистами вне связи со «смежниками», при возникновении сложной междисциплинарной проблемы (в данном случае – низкой выживаемости популяций высокопродуктивных коров), проявляется эффект «глухоты специализации». Однако, с позиций общей теории управления, вышеуказанные три технологических блока представляют собой один объект – систему производственных процессов, поэтому, помимо информации, снимаемой с отдельных животных или при обследовании малой выборки, нужны ясные количественные критерии для оценки консолидированности стада, определения принадлежности животных к различным внутривидовым субпопуляциям и выработки комплексных долгосрочных стратегий. Для решения этих вопросов целесообразно применять новые методические подходы, используемые в области управления развитием крупномасштабных систем, т.е. систем, характеризующихся комплексным взаимодействием элементов, разнообразием региональных условий производства и требующих для развития существенных затрат ресурсов и времени.

Для постановки таких исследований на современном уровне необходимо в первую очередь обосновать общие биологические концепции, наметить ориентиры для проведения поисковых исследований, используя данные литературы и результаты, полученные в смежных областях науки. В области биологии продолжительности жизни животных и человека к настоящему времени накоплен огромный массив разнообразных эмпирических данных и попыток их теоретического осмысления, поэтому необходимо создавать предпосылки для совместной работы представителей разных научных дисциплин – физиологов, биохимиков, генетиков, специалистов по биоинформатике и математическому моделированию (Новосельцев и др., 2004; Яшин, Украинцева, 2004; Голубев, 2009). Добиться успеха в выявлении главных закономерностей в крупномасштабных системах можно только относив массу сопровождающих реакций к эпифеноменам. Только на этой основе можно строить концептуальные модели, которые в последующем подвергаются детализации, но уже без потери сути изучаемого сложного явления (Чистяков, Денисенко, 2010).

В последние десятилетия в странах с развитыми системами молочного скотоводства центр внимания в области селекции и разведения переносится от достижения высокой продуктивности на более сбалансированные цели, и усилия исследователей в большей степени сосредотачиваются на вопросах комфортности условий содержания (welfare), состояния здоровья животных и качества молока; при этом вопросы поддержания здоровья животных становятся условием финансовой успешности производства (Miglior et al., 2017; Vasseur, 2017; Britt et al., 2018).

При анализе накопленных в предшествующие годы данных по возрастной динамике надоев молока ранее было установлено, что длительность продуктивной жизни коров в значительной степени детерминирована уровнем «конститутивной резистентности» (возраст-зависимых функциональных резервов, в том числе в системе молокообразования) в период первой лактации: чем выше этот «начальный» уровень, тем больше шансов у данной группы особей иметь длительную продуктивную жизнь. При анализе динамики выбытия молочных коров по последовательным лактациям в разных стадах и у разных пород также выявлена положительная взаимосвязь между величиной, обратной вероятности выбытия на первой лактации, и средней продолжительностью жизни (Cherepanov et al., 2013; Cherepanov, Makar, 2015; Cherepanov, 2018). То есть, показатель конститутивной резистентности и этот параметр, имеющий смысл предиктора жизнеспособности, оказались схожими по биологическому смыслу – они указывают на то, что потенциал жизнеспособности формируется в период, предшествующий началу репродуктивной деятельности. Но, поскольку итоги такой работы имеют пока статус косвенно полученных результатов, на последующих этапах необходимо подтвердить (или опровергнуть) их данными «натурных» исследований при верификации предлагаемых тестов на конкретном эмпирическом материале.

Цель данной работы – систематизация научных результатов, полученных в области биологии развития, с целью обоснования предложенных методических подходов по оценке жизнеспособности и прогнозированию выживаемости популяций продуктивных животных.

Здоровье, гомеостаз и гомеорез

В последние десятилетия в медико-биологических исследованиях сформировалась общая тенденция к более углублённому исследованию факторов, влияющих на здоровье и продолжительность жизни. В связи с этим центр внимания ряда исследователей в значительной степени переместился с анализа причин болезней на изучение здоровья организма до начала заболевания. Анализ здоровья у здоровых индивидов составляет содержание недавно возникшей науки – валеологии (Брехман, 1990). Здоровье напрямую связано со способностью организма поддерживать гомеостаз, а долголетие – с сохранением этой способности на протяжении жизни (Новосельцев, Новосельцева, 2011). В связи с этим гомеостаз стали рассматривать как сложную динамическую систему поддержания требуемой стабильности метаболических и регуляторных функций организма, а здоровье – как такое его состояние, при котором ресурсов достаточно для того, чтобы поддерживать гомеостаз, а после его нарушений возвращаться к исходному состоянию (Chiras, 2002).

Для функционирования всех подсистем гомеостаза необходима энергия, мощность доступных энергетических источников имеет большое значение, и у взрослых особей она может лимитировать физиологические функции, в том числе поддержание основного обмена, репродукцию и молокообразование. Так, у плодовых мушек жизненный цикл имеет три стадии; по мере взросления мощность энергетических систем увеличивается, при наступлении зрелости темп расхода энергии на поддержание и откладку яиц временно стабилизируется на максимальном уровне, а в последующие сроки наблюдается экспоненциальное снижение темпа откладки яиц, на 35-е сутки энергетических источников не хватает даже на поддержание обмена, и наступает смерть от старости (Новосельцев и др., 2000).

Если на стадии старения организм сохраняет более длительную способность поддерживать гомеостаз, это означает увеличение продолжительности жизни. То есть, смерть (или для продуктивных животных – выбытие по сумме причин) откладывается потому, что особи достигают старших возрастов с лучшим здоровьем (Vaupel, 2010). Иными словами, хотя для каждой особи для этого всегда есть конкретная причина, но в основе своей, проявляющейся и на уровне популяции, 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. С этой точки зрения 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 на диагностику и коррекцию не конкретных болезней, а глубинных процессов износа и истощения функциональных резервов организма в ходе нормальной жизнедеятельности (Крутько, 1994).

Большой массив имеющихся экспериментальных данных свидетельствует о том, что «точка перегиба» в уровне жизнеспособности организма соответствует приблизительно началу репродуктивного периода (с последующим спадом). Вопрос о том, какие показатели могут быть использованы для измерения уровня жизнеспособности (функциональных резервов, жизненных сил, витальности, резистентности), по-видимому, не имеет однозначного решения. Для человека с этой целью используются экспрессные числовые индексы, включающие, например, среднее систолическое давление, объём лёгких, тесты на удержание равновесия тела и т.д. Для лабораторных животных применяются другие показатели, для продуктивных животных этот вопрос в достаточной степени не отработан, хотя он во многих отношениях имеет кардинальное значение. Так, для целей селекции необходимо научиться в возможно более ранние сроки оценивать потенциал жизнеспособности дочерей племенных быков и прогнозировать продолжительность их использования (Карликова, 2012; Сельцов и др., 2012).

Сложность здесь в том, что для таких долговременных процессов обычные показатели оценки состояния «текущего» здоровья, в том числе показатели состава крови, не эффективны. Гематологические показатели используют для контроля течения болезни, но они не информативны в условиях физиологической нормы, например, при попытках выявить таких особей, которые будут иметь повышенный «индекс резистентности» на протяжении последующей жизни. Такая задача возникает при оценке племенной ценности быков по качеству потомства, в частности, по жизнеспособности дочерей. Для этих целей «классические» показатели резистентности не подходят, так как они очень вариабельны и зависят от многих внутренних и внешних факторов. Так, при исследовании физиологического статуса в долактационный период положительной взаимосвязи с количеством последующих законченных лактаций не было выявлено у коров по бактерицидной и бактериостатической активности крови, но такая корреляция была отмечена по общей реактивности, оцененной в тесте с подкожным ведением скипидара (Никольский, 1974; Герасимчук, 1986). Из практики племенной работы известно, что длительность хозяйственного использования животных в определённой степени может определяться типом конституции и показателями экстерьера, т.е. теми признаками, которые закладываются в ранние периоды онтогенеза. Эти показатели используются в селекционных индексах, так как они легко доступны для измерения, чего нельзя сказать в отношении интерьерных признаков, которые, несомненно, варьируют у разных особей.

В физиологии гомеостаз обычно рассматривается как поддержание постоянства химического состава жидкостей тела, что обеспечивается адекватной доставкой кислорода, обменными процессами и элиминацией продуктов жизнедеятельности под общим контролем со стороны систем нейро-эндокринной регуляции. Масштаб времени при индуцированных сдвигах и восстановлении физиологического гомеостаза может варьировать от нескольких секунд до нескольких дней или недель, составляющих адаптационный период. Процессы, связанные с возрастными изменениями структурно-функциональных свойств тканей и клеток, протекают в намного более медленном масштабе времени, что для исследователей является кардинально важным фактом. В 70-х гг. в научной литературе обсуждался вопрос о различной природе и проявлениях конститутивных и индуцибельных процессов во время развития, роста и старения (Озернюк и др., 1971; Зотин, 1974), позднее такой подход получил распространение в молекулярно-биологических работах, в том числе в отношении процессов транскрипции и синтеза белков.

Возрастное снижение жизнеспособности

Гомеостатическая способность, выраженная в энергетических единицах и характеризующая репродуктивную эффективность, у насекомых и млекопитающих после достижения половой зрелости снижается с возрастом экспоненциально (Новосельцев и др., 2004). Снижение основного обмена у всех животных происходит экспоненциально, т.е. скорость снижения более высокая в молодом возрасте (Зотин, 1974). Такая же динамика выявляется по устойчивости к маститам у коров (Кудрин, Загороднев, 2007). У людей экспоненциально снижается индекс заживления ран, а частота кровоизлияний в мозг, аневризмы аорты, атеросклероза, наоборот, увеличивается с таким же темпом (Гродзинский и др., 1987). Этих экспериментальных данных, в принципе, достаточно для того, чтобы чётко разделить понятия процесса старения и старости: признаки старости наблюдаются в отдалённые сроки, но скорость старения (снижение адаптационной способности, жизнестойкости, резерва защитных сил) максимальна в более раннем возрасте – приблизительно в начале периода репродукции.

В настоящее время существует множество экспериментальных и теоретических исследований, описывающих функционирование систем физиологического гомеостаза (работающих в «быстром» времени), однако количество работ, в которых рассматривается поведение биологических систем в «медленном» времени, значительно меньше. Не в последнюю очередь это обусловлено тем, что такие исследования очень трудозатратны. Объектом таких исследований обычно бывает траектория изменения состояния системы во времени. Это соответствует предложенной в своё время К.Х. Уоддингтоном модели онтогенеза как креода (Уоддингтон, 1970). В отличие от гомеостаза, как возвращения к одной определённой точке исходного состояния после вынужденного отклонения, в модели креода эта точка не остаётся неподвижной, а дрейфует во времени, причем траектории, описываемые этой фазовой точкой в процессе компенсации отклонений, как-бы притягиваются к центральной, канализованной траектории, которая и представляет собой креод.

Наглядно модель креода можно представить в виде наклонного жёлоба, по которому медленно катится шарик, испытывающий боковые толчки, стремящиеся вытолкнуть его за бортик. В рамках этой модели все вариации траектории шарика, вызываемые боковыми толчками, следует приписать эффектам вариативной (индуцибельной) компоненты резистентности, а вариации в темпе движения по центру жёлоба – фоновой или конститутивной резистентности. Вторую компоненту трудно оценить в кратковременном эксперименте, но именно она определяет долговременные эффекты резистентности и жизнеспособности животных. На это указывает и взаимосвязь между средней длительностью жизни и «начальным» уровнем жизнеспособности, выявленная нами при анализе возрастной динамики молочной продуктивности у коров разных пород. Важно иметь в виду, что на каждом этапе онтогенеза системы физиологического гомеостаза функционируют, в принципе, однотипно, а различаются только по эффективности регулирования, которая с возрастом постепенно снижается. Иными словами, конститутивная резистентность «маскируется» однотипностью проявлений индуцибельной резистентности на разных этапах онтогенеза.

Целесообразность выделения двух типов резистентности обусловлена принципиальными различиями в фундаментальных механизмах процессов, их обуславливающих. В дополнение к модели креода, это можно уяснить на примере различий между быстрыми возмущениями на поверхности океана под воздействием атмосферных явлений и медленными глубинными передвижениями водных масс, определяющими погоду на континентах в длительных масштабах времени.

Эпигенетика, эпигеномика

Факторы, определяющие состояние здоровья, индивидуальную жизнеспособность и продолжительность жизни традиционно принято подразделять на два класса: 1) генетические и 2) паратипические, обусловленные «взаимодействием генотипа и среды». Приблизительная

оценка вклада генотипа в фенотипические проявления у продуктивных животных в среднем составляет около 50% (при неадекватных условиях содержания и кормления – не более 30%). Широкий разброс этих оценок обусловлен существованием обширной сферы феноменов, не связанных с транскрипцией кодирующих последовательностей ДНК, но представляющих собой паттерны экспрессирующихся «задатков» продуктивных признаков, которые формируются на ранних стадиях онтогенеза и в период, предшествующий началу репродуктивной деятельности. С позиций системного подхода, важно дать содержательную трактовку понятия «взаимодействия генотипа и среды» с учётом современных научных данных.

Известна гипотеза о том, что в ходе онтогенеза идёт накопление эпигенетической памяти в результате непрерывного процесса адаптации к эндо- и экзогенным факторам, что ведёт к смене стратегий дальнейшей адаптации и к формированию «метаболической памяти» (Божков и др., 2007). Реакция метаболической системы на очередное воздействие может определяться её предысторией, т.е. исходным состоянием, которое сформировалось благодаря предыдущим адаптивным изменениям в ответ на действие экзогенных факторов (Божков и др., 2009).

Известно, что организм животных очень чувствителен к воздействиям в процессе внутриутробного и постнатального созревания. Накоплено большое количество экспериментальных фактов, свидетельствующих о том, что умеренные дозы различного вида воздействий в критические периоды онтогенеза могут вызывать изменения в структуре и функциях ряда органов и систем, которые сохраняются на протяжении последующей жизни (Calabrese et al., 1999). По-видимому, наличие такой группы феноменов имелось в виду при классификации болезней, согласно которой в отдельную «наследственно-средовую» группу включили заболевания, обусловленные «взаимодействием наследственности и среды» (Карликова, 2012). Такие эффекты в настоящее время стали предметом новых научных дисциплин – эпигенетики и эпигеномики (*epi* в переводе с греческого означает «над»), которые изучают механизмы регуляции экспрессии генов, в том числе на основе детального интегративного анализа ассоциаций генных полиморфизмов, показателей здоровья и долголетия (Jaenish, Bird, 2003; Ginsburg et al., 2009; Offit, 2011).

Была продемонстрирована возможность трансгенерационного наследования изменений, индуцированных внешними факторами при воздействии на ооциты, и обоснована теория критических периодов развития, в которой подчёркивается значимость действия средовых факторов на ключевые этапы морфогенетических процессов (Светлов, 1960, 1965). Было экспериментально доказано, что «условия, в которых происходила беременность у бабушки, могут влиять на возникновение и проявление наследственных изменений у внучатого потомства» (Голубовский, 2000). Был выделен презембриональный период развития, ограниченный закладкой и дифференцировкой половых клеток. С учётом этого периода стало возможным рассматривать начало развития не с момента оплодотворения и образования зиготы, а включать в него весь оогенез, протекающий у самок предшествующего поколения (Лебедев, 2011).

В основе феноменов этого типа лежат изменения в механизмах эпигенетического контроля. Известно, что средовые факторы могут влиять на экспрессию генов, а вызванные изменения в паттернах экспрессии могут сохраняться на протяжении всей жизни, а в некоторых случаях передаваться потомству (Chong, Whitelaw, 2004; Mango, 2011; Вайсерман и др., 2011; Pang, Curran, 2012). Так, в опытах на крысах выявлен феномен наследственной передачи эффектов внешнесредовых воздействий в отношении заболеваний репродуктивных органов (Waterland et al., 2008; Nilsson et al., 2012).

Иллюстрацией к представлению о важной роли эпигеномных факторов могут быть результаты исследований, проведенных на людях, сменивших страну проживания, которые показали, что распространённость ряда заболеваний увеличивается вследствие миграции, что указывает на важный вклад смены окружающей среды и условий питания в возникновении заболеваний (Hemminki et al., 2006; Вайсерман и др., 2011; Modin et al., 2012). Этот феномен

можно сопоставить с известными из отечественной практики последних десятилетий фактами, свидетельствующими о более низкой жизнеспособности высокопродуктивных голштинских коров, завезённых в Россию в молодом возрасте, в сравнении с их аналогами, разводимыми в США и Канаде.

Эпигенетические механизмы модификации жизнеспособности

Эмбриональный импринтинг. Известно, что в критические периоды перинатального развития внешнесредовые воздействия вызывают сдвиги в формирующихся системах терморегуляции, которые могут сохраняться на протяжении жизни (Tzschentke, 2007; Вайсерман и др., 2011). Во многих исследованиях было показано, что частота возникновения возрастных заболеваний зависит от условий в периоды раннего онтогенеза. У людей часто обнаруживаются ассоциации между низкой массой тела при рождении и повышенным риском заболеваний сердца, диабета 2-го типа и остеопороза на поздних этапах жизни (Dolinoy et al., 2007). В 40-х гг. XX столетия Уоддингтон подвергал куколок плодовых мушек тепловому шоку и наблюдал изменение паттернов жилкования крыльев у взрослых мух; этот феномен он называл «генетической ассимиляцией» (Waddington, 1957). Было обнаружено, что такие эффекты могут приводить как к уменьшению, так и к увеличению продолжительности жизни подопытных животных. Если яйца домашних птиц во время инкубации подвергать температурному стрессу, у вылупившихся особей на протяжении жизни наблюдаются изменения в термосенситивности нейронов гипоталамуса. Содержание червей *C. elegans* на четвёртый день жизни при повышенной температуре приводит к повышению резистентности в более старших возрастах и к увеличению средней продолжительности жизни (Michalski et al., 2001; Михальский, Яшин, 2003).

Считается, что такой процесс «онтогенетического импринтинга», возможно, имеет характер адаптивной реакции, позволяющей подготовить организм к ожидающим его в будущем средовым условиям (Вайсерман и др., 2011). Так, если внутриутробное развитие у людей происходит при неполноценном питании, они рождаются со сниженной массой тела и изменённым обменом веществ; впоследствии они лучше выживают в условиях голодания, но при полноценном питании более быстро набирают вес и склонны к проявлениям метаболического синдрома. Этот тип адаптации предложено называть «прогностическим адаптивным ответом» (Gluckman, Hanson, 2004.).

Имеются экспериментальные данные о том, что предпосылки возникновения метаболических нарушений на более поздних этапах жизни могут создаваться *in utero* в результате отклонений от субоптимальных условий в развитии плода. Процесс, при котором пренатальные дефекты приводят к отклонениям в структуре и функции тканей и к сниженной массе новорожденного, называют эмбриональным импринтингом, то есть плацентарная недостаточность неизбежно сказывается на развитии эмбриона и состоянии здоровья на последующих этапах развития (Opsomer et al., 2016).

Практическое применение в животноводстве полученных общенаучных данных осложняется трудностями мониторинга событий, происходящих на этапах пренатального развития, однако профилактировать возникновение нежелательных отклонений на этой стадии можно за счёт контроля физиологического статуса у матерей в период беременности. У высокоудойных коров вероятность таких отклонений высока в первой половине лактации, когда происходит интенсивная мобилизация жировых депо на фоне гипогликемии, высокого уровня в крови кетоновых тел (ацетон, ацетоацетат, β -оксимасляная кислота) и других проявлений метаболического стресса. Это состояние диагностируется по индексу упитанности BCS (body condition score); визуальная оценка этого показателя слишком затратна для непрерывного контроля на всём поголовье коров, поэтому на перспективу ставится задача разработки для этой цели системы компьютерного анализа видеоизображений с использованием современных методов (Britt et al., 2018). Уже имеются отечественные системы анализа информации, снимаемой с видеокамер, для решения задач в области биомедицинских технологий на основе программ, работающих по принципу нейронных сетей.

Метилирование оснований ДНК. Наиболее изученным механизмом эпигенетических эффектов являются изменения в степени метилирования ДНК. Метилирование осуществляется с участием S-аденозилметионина, который образуется из АТФ и метионина под действием S-аденозилметионинсинтетазы. Поскольку процесс метилирования ДНК зависит от уровня АТФ, он в определённой степени зависит от эффективности функционирования энергопродуцирующих систем клетки (Кирова, Бородулин, 2009). Хотя в геноме высших животных метилирована лишь небольшая часть ДНК, но даже незначительные изменения в уровне метилирования этих участков могут существенно изменять уровень генетической экспрессии. У млекопитающих первоначально метилированные геномы сперматозоидов и яйцеклеток на стадии бластоцисты подвергаются массивному деметилированию, на стадии имплантации эмбриона паттерны метилирования вновь восстанавливаются; у взрослого организма эти паттерны специфичны для каждого типа клеток и тканей, и изменения в метилировании ДНК могут происходить в полностью дифференцированных постмитотических клетках (Вайсман и др., 2011).

Искажения этих паттернов во взрослой жизни связано со старением и развитием заболеваний (Issa, 2000). Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК у эмбрионов и новорожденных животных, и оно постепенно уменьшается с возрастом (Richardson, 2003). Особенностью эпигенетических процессов, происходящих в раковых клетках, является то, что одновременно с общим увеличением деметилирования ДНК, что обычно ассоциируется с хромосомной нестабильностью, происходит гиперметилирование определённых промоторов генов-супрессоров рака (Esteller, 2005). Известно, что ускоренное старение, наблюдающееся у некоторых видов лососевых рыб непосредственно после нереста, сопровождается массивным деметилированием ДНК.

Ацетилирование гистонов. Эпимутации. В качестве другого возможного механизма эпигенетического контроля рассматривается ацетилирование гистонов. Сниженная аффинность ацетилированных гистонов к ДНК приводит к разрыхлению структуры хроматина и, как следствие, – к увеличению транскрипционной активности. По-видимому, модификация гистонов и метилирование ДНК совместно определяют особенности упаковки хроматина, от которой зависят паттерны транскрипционной активности генов. Нарушения, происходящие в эпигеноме («эпимутации») могут быть причиной развития заболеваний (Dolinyou et al., 2007). По некоторым оценкам, эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации (Bennet-Baker et al., 2003). Наибольшее количество эпимутаций возникает на ранних этапах развития, сопровождающихся быстрым клеточным ростом и онтогенетическим ремоделированием (Вайсман и др., 2011).

В настоящее время нельзя исключить вероятность того, что потеря контроля над эпигеномом может быть одной из главных причин возникновения возрастзависимых полиэтиологических болезней. Предполагают, что темп накопления генетических мутаций увеличивается с возрастом линейно, а уровень накопления эпимутаций, после того, как достигнут критический уровень эпигенетической дерегуляции, увеличивается экспоненциально, создавая неблагоприятный резонансный эффект в общегеномных системных механизмах (Schumacher, Petronis, 2006).

Белки теплового шока. Согласно современным воззрениям, возрастное снижение экспрессии белков теплового шока (HSP – heat shock proteins) является одним из важнейших факторов снижения жизнеспособности при старении. Основные функции, которые HSP исполняют в клетке, заключаются в регуляции правильного свёртывания вновь синтезированных полипептидных цепей, в деструктуризации аномальных белковых агрегатов и в целом – в защите клетки от разнообразных ситуаций, вызываемых не только «тепловым шоком», но и воздействиями тяжёлых металлов, УФ, гипоксии, токсинов и других повреждающих факторов (Кузник и др., 2011). Повреждение белков с изменением их вторичной структуры и нарушение функции шаперонов – типичные спутники старения и множества заболеваний. При воздействии умеренного прогревания тела на ранних стадиях

онтогенеза увеличивается общая резистентность; такой ответ характерен практически для всех живых организмов, органов и тканей.

Чрезвычайно высокая консервативность аминокислотных последовательностей шаперонов указывает на критическую важность их для всех живых организмов. HSP делят на две группы – конститутивные и индуцибельные, белки первой группы содержатся в относительно большой концентрации в состоянии покоя, а синтез индуцибельных HSP резко возрастает при стрессе, чтобы быстрее компенсировать повреждения мембранных белков (Welch et al., 1986). HSP необходимы для нормальной жизнедеятельности клеток, они участвуют в поддержании клеточного гомеостаза, процессов роста и дифференцировки, проявляют прямой агнтиапоптотический эффект, предохраняющий от развития дегенеративных изменений при различных повреждающих воздействиях (Pockey, 2003; Hooven et al., 2004).

На самых разных экспериментальных объектах показано, что возрастающая с возрастом несостоятельность шаперонной функции HSP в устранении повреждений клеточных белков в значительной степени обуславливает риск гибели клеток у стареющих организмов (Lee et al., 1996; Marin et al., 1993). На этом основании высказывается предположение, что усиление шаперонной функции HSP должно способствовать продлению жизни (Кузник и др., 2011). В опытах на нематодах установлено что мутация гена, способствующего возникновению толерантности к действию повышенной температуры, продлевает жизнь животного. Кратковременное повышение температуры у дрозофил в начале их жизни приводит к накоплению HSP70, что сопровождается увеличением длительности жизни (Wheeler et al., 1995; Tatar et al., 1997). Возможно, что аналогичный эффект, отмеченный в опытах на червях *C. elegans* (Michalski et al., 2001; Михальский, Яшин, 2003), также был опосредован шаперонной функцией HSP, хотя авторы этот механизм не исследовали. Имеются экспериментальные данные, указывающие на возможность направленного восстановления и нормализации экспрессии белков HSP при применении коротких синтетических пептидов (Кузник и др., 2011).

Идентифицировано большое количество мутаций, продлевающих жизнь и увеличивающих стрессоустойчивость модельных животных, что может указывать на существование «программы долгожительства» (Lithgow et al., 1995; Guarente, Kenion, 2000). Такая программа могла возникнуть в процессе эволюции в связи с тем, что в условиях кратковременных экстремальных внешних воздействий она может переводить организм в режим «поддержания»; при этом повышается стрессоустойчивость, активируются белки теплового шока, антиоксидантные системы, ферменты репарации ДНК, а в итоге замедляется старение организма. В пользу такой точки зрения может свидетельствовать тот факт, что для противостояния молекулярному старению уже на заре жизни появились системы антистарения, в том числе в форме молекулярных шаперонов и репаративных белков (Franzetti et al., 2001; Москалёв, 2010).

Система «омоложения» половых клеток. На этапе возникновения многоклеточных организмов критическое значение для эволюционного развития приобрело обеспечение целостности ДНК. Поскольку стареют даже половые клетки – в их хромосомах происходят абберрации (Walter et al., 2003), в процессе эволюции сформировалась не только эшелонированная система защиты от повреждений, но и система «омоложения», включающая два механизма: мейотическое деление и селекция половых клеток и зигот. Мейоз способствует поддержанию иммортальности половых клеток, обеспечивая репарацию ДНК, элиминацию мутаций через рекомбинацию и гаплоидизацию, удаление повреждённых РНК и белков, элиминацию дефектных мейоцитов (Medvedev, 1981). Важную роль играет селекция женских половых клеток, поскольку они передают митохондрии в следующее поколение. У самок многих видов животных более половины ооцитов погибает в яичниках по механизму апоптоза на зародышевой стадии или непосредственно после рождения. Целостность митохондрий, наравне со стабильностью генома, играет определяющую роль в апоптозе

ооцитов (Gianelli, 2001; De Felici et al., 2005; Москалёв, 2010). Возникшие в результате оплодотворения зиготы также проходят через этап селекции, при этом дисфункции митохондрий зигот могут приводить к апоптозу.

Система антиоксидантной защиты. Свободные радикалы воздействуют на компоненты сигнальных путей, вовлечённых в процессы старения. Трансгенные мыши, лишённые генов антиоксидантной защиты, старели быстрее обычного, однако уровень инсулина у них был выше нормы, что, вероятно, связано со стимуляцией свободными радикалами выработки этого гормона β -клетками поджелудочной железы (Zielinska, 2008). Повышение уровня инсулина подавляло активность генов FOXO, что и было причиной ускоренного старения животных. Таким образом, можно сделать вывод, что не сама по себе нейтрализация свободных радикалов, а угнетение инсулинового сигнального пути иногда может лежать в основе лечебного эффекта антиоксидантов (Баранов и др., 2010).

Попытки задержать процессы старения с помощью антиоксидантов не увенчались успехом (Hollozy, 1998; Doonan et al., 2009), опыты на трансгенных животных с увеличенной активностью ферментов антиоксидантной защиты не дали однозначных результатов (Баранов и др., 2010). На основании того, что активность ферментов дыхательной цепи и синтез АТФ в митохондриях, выделенных из скелетных мышц людей разного возраста (20 и 70 лет), мало различаются, можно заключить, что митохондрии не имеют отношения к процессу старения (Rasmussen et al., 2003). Это подтверждает мнение ряда исследователей о том, что теория о ведущей роли оксидативного стресса, вызываемого свободными радикалами, в процессах старения, скорее всего, неверна. То, что такое заключение, на первый взгляд, контрастирует с массивом эмпирических данных, свидетельствующих об эффективности антиоксидантов как «тушителей» свободных радикалов, нередко можно объяснить тем, что изучаемые разными исследователями процессы протекают в разных масштабах времени, используемые показатели не отражают истинные причинно-следственные связи, а объекты исследования относятся к разным уровням организации биологических систем. Скорее всего, продолжительность жизни определяется не столько текущим балансом между генерацией и нейтрализацией вредоносных агентов, сколько специальными возрастзависимыми механизмами активации защитных систем (Allison et al., 2001; Faragher et al., 2009).

Клеточное старение. Скорость старения различается между разными тканями, органами, между разными особями одного вида и между видами. Существуют практически нестареющие виды и даже виды с отрицательным старением, у которых плодовитость с возрастом увеличивается (Vaupel et al., 2004). Благодаря последним достижениям молекулярной генетики и геронтологии становится очевидным, что небольшое количество регуляторных генов может контролировать продолжительность жизни, хотя это не означает обязательного присутствия в геноме локусов, непосредственно управляющих сложным процессом старения, наподобие эмбрионального развития. Этот контроль, по-видимому, осуществляется за счёт регуляторных эпигенетических событий, влияющих на экспрессию генов и стрессоустойчивость в ответ на внешние и внутренние стимулы (Helfand, Inoue, 2002). На основе анализа имеющихся данных предложено выделить два класса генов, влияющих на продолжительность жизни (Москалёв, 2008): «гены-регуляторы», отвечающие за восприятие и передачу внешнесредовых сигналов за счёт синтеза, рецепции и трансдукции гормонов, и «гены-эффекторы», как правило, увеличивающие продолжительность жизни в условиях стресса (гены белков теплового шока и антиоксидантной защиты, репарации ДНК, белков аутофагии, врождённого иммунитета и регуляторов метаболизма).

В исследованиях на мышцах были разработаны некоторые маркеры биологического возраста и старения, предсказывающие продолжительность жизни (Krishnamurthy et al., 2004). Возможно, что в дальнейшем в категорию биомаркеров могут войти выявляемые методом экспрессионных микрочипов возрастзависимые гены, активность которых позволит оценивать биологический возраст и длительность предстоящей жизни (Rodwell et al., 2004).

Репродуктивное укорочение теломер. Теломеры — концевые участки хромосом, состоящие из коротких некодирующих tandemных повторов (TTAGGG у позвоночных). Теломерные участки хромосом характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами и выполняют защитную функцию. После того, как было показано, что теломеры укорачиваются с каждым делением клеток *in vitro*, они исследовались *in vivo* в связи со старением и продолжительностью жизни у модельных животных и человека. Полученные данные оказались неоднозначными; часть исследователей заключила, что определение длины теломер в ранние периоды онтогенеза может быть тестом для предсказания продолжительности жизни (Heidinger et al., 2012), в других работах такой взаимосвязи не было выявлено.

В отношении продуктивных животных растёт интерес исследователей к использованию показателей длины теломер в качестве биомаркера состояния здоровья и предиктора продолжительности хозяйственного использования (Bateson, 2016). В последней опубликованной работе авторы на большой выборке коров и тёлочек голштинско-фризской породы произвели оценку наследуемости относительной длины теломер (RLTL) в лейкоцитах, которая составила 0,32-0,38 (Seeker et al., 2018 a, b); величина RLTL, измеренная в возрасте 1 года и 5 лет положительно коррелировала с длительностью продуктивной жизни. Авторы заключили, что величина RLTL является наследуемым признаком и его ассоциация с продолжительностью жизни в стаде может найти применение в программах разведения молочного скота.

Заключение

Таким образом, совокупность накопленных научных данных и эмпирических наблюдений свидетельствует о том, что уровень жизнеспособности и потенциал выживаемости у маточного поголовья продуктивных животных является результатом взаимодействия между геномом и эпигеномом, т.е. между генетическими факторами и эпигенетическими модификациями, фиксирующимися в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных факторов на ранних этапах онтогенеза (до начала репродуктивного периода). Принципиальная трудность исследования здесь заключается в необходимости проведения длительных мониторинговых обследований с получением больших объёмов разнообразной информации, что требует создания организационных предпосылок для совместной работы представителей разных научных дисциплин. Вышеизложенные представления о необходимости чётко проводить различие между генетикой и эпигеномикой, между гомеостазом и гомеорезом, между конститутивной и индуцибельной компонентами резистентности в определённой степени позволяют наметить ориентиры для выработки необходимого интегративного подхода.

Возможных кандидатов на роль тестов для прогноза жизнеспособности с большей вероятностью можно найти в области действия конститутивных эпигенетических факторов. Это, в принципе, означает переход от парадигмы достижения «долголетия» за счёт борьбы с болезнями к ориентации на повышение «начального» уровня жизнеспособности путём мониторинга физиологического статуса у маточного поголовья, устранения неблагоприятных отклонений в ходе пре- постнатального развития и применения воздействий в периоды выращивания молодняка, способствующих укреплению защитных сил к началу интенсивного хозяйственного использования. Новейшие разработки по микрочипированию животных и анализу «больших данных» (big data) дают основу для создания методического инструментария нового поколения для решения задач, возникающих при переходе к новой парадигме. В этих условиях правильно поставить задачу означает наполовину решить её. Объектом исследования в селекционно-племенной работе и в процессе хозяйственного использования молочного скота должно стать всё стадо, массивы данных нужно накапливать «в медленном времени» (в масштабе нескольких генераций), а для выявления закономерностей использовать имеющийся потенциал современных когнитивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божков А.И., Колотова Т.Ю., Волянский Ю.Л. и др. Эпигенетический контроль, эпигенетическое наследование и перестройки генома. – Нестабильность генома и эпигенетическое наследование эукариот. – Харьков: Око, 2007.
2. Божков А.И., Длубовская В.Л., Дмитриев Ю.В., Мешайкина Н.И., Малеев В.Ф., Климов Е.М. Возможная роль «метаболической памяти» в формировании ответной реакции на стресс-факторы у молодых и взрослых организмов // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – № 2. – С. 259-268.
3. Брехман И.И. Валеология – наука о здоровье. – М.: Физкультура и спорт, 1990.
4. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В. Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний // Онтогенез. – 2011. – Т. 42. – № 1. – С. 30-50.
5. Герасимчук А.В. Связь признаков естественной резистентности с молочной продуктивностью, долголетием и воспроизводительными качествами коров // В сб.: Повышение генетического потенциала молочного скота. – М.: Агропромиздат, 1986. – С. 179-183.
6. Голубев А.Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. III. Теория и практика старения // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – № 3. – С. 387-400.
7. Голубовский М.Д. Век генетики: Эволюция идей и понятий. – СПб.: Борей Арт, 2000. – 262 с.
8. Гродзинский Д.М., Войтенко В.П., Кутляхмедов Ю.А., Кольтовер В.К. Надёжность и старение биологических систем. – Киев: Наукова думка, 1987. – 176 с.
9. Зотин А.И. Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения. – М.: Мир, 1974.
10. Карликова Г.Г. Генетическая устойчивость к болезням как фактор увеличения долголетия // В сб.: Продуктивное долголетие крупного рогатого скота молочных пород (информационный обзор). – Подольск-Дубровицы: ВИЖ, 2012. – С. 18-34.
11. Крутько А.Н. Подходы к «общей теории здоровья» // Физиология человека. – 1994. – Т. 20. – № 6. – С. 34-42.
12. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Белки теплового шока, возрастные изменения, развитие тромботических осложнений и пептидная регуляция генома (обзор литературы и собственных данных) // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 4. – С. 539-552.
13. Кудрин А.Г., Загороднев Ю.П. Зоотехнические основы повышения пожизненной продуктивности коров. – М.: Колос, 2007. – 95 с.
14. Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты нарушений эмбрионального развития человека // Экологическая генетика человека. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 15-19.
15. Москалёв А.А. Эволюционные представления о природе старения // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 1. – С. 9-20.
16. Никольский В.В. Инфекция и иммунитет у сельскохозяйственных животных. – Киев: Урожай, 1974.
17. Новосельцев В.Н., Аркинг Р., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Междисциплинарное моделирование системных механизмов репродукции и старения // Проблемы управления. – 2004. – № 4. – С. 27-40.
18. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А., Яшин А.И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 132-140.
19. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 4. – С. 553-562.
20. Озернюк Н.Д., Зотин А.И., Юровицкий Ю.Г. Оогенез как модель уклонения живой системы от стационарного состояния // Онтогенез. – 1971. – Т. 2. – № 6. – С. 565-571.
21. Прошина О., Лоскутов Н. Воспроизводство стада: потерянная страница // Животноводство России. – 2011. – № 9. – С. 40-41.
22. Светлов П. Г. Теория критических периодов развития и её значение для понимания принципов действия среды на онтогенез // В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. – М.: изд. АН СССР, 1960. – С. 263-285.
23. Светлов П. Г. Роль внешних воздействий при реализации наследственных признаков в онтогенезе // Проблемы медицинской генетики. – Л.: Медицина. – 1965. – С. 106-136.
24. Сельцов В.И., Молчанова Н.В., Калиевская Г.Ф., Тохов М.Х. Продуктивное долголетие – комплексный показатель в селекции крупного рогатого скота // В сб.: Продуктивное долголетие крупного рогатого скота молочных пород (информационный обзор). – Подольск-Дубровицы: ВИЖ, 2012. – С. 9-27.
25. Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. Имитационное моделирование старения дрозофилы in silico // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 4. – С. 557-563.

26. 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).
27. Яшин А.И., Украинцева С.В. Новые идеи, методы и проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявлений старения // Проблемы управления. – 2004. – № 4. – С. 18-26.
28. Allison D.B., Miller R.A., Austad S.N. et al. Genetic variability in responses to caloric restriction in animals and in regulation of metabolism and obesity in humans // J. Geront. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2001. – Vol. 56. – No. 1. – P. 55-65.
29. Bateson M. Cumulative stress in research animals: telomere attrition as a biomarker in a welfare context? // BioEssays. – 2016. – Vol. 38. – P. 201-212. DOI: 10.1002/bies.201500127
30. Bennet-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // Genetics. – 2003. – Vol. 165. – P. 2005-2062.
31. Britt J.H., Cushman R.A., Dechow C.D., Dobson H., Humblot P., Hutjens M.F., Jones G.A., Ruegg P.S., Sheldon I.M., Stevenson J.S. Invited review: Learning from the future-A vision for dairy farms and cows in 2067 // J. Dairy Sci. – 2018. – Vol. 101. – No. 5. – P. 3722-3741. DOI:10.3168/jds.2017-14025.
32. Calabrese E.J., Baldwin L.A., Holland C.D. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment // Risk Anal. – 1999. – Vol. 19. – P. 261-281.
33. 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.
34. 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
35. Cherepanov G.G. Prediction of viability of cows: a new look at the old problem // Agricultural Research and Technology. Open Journal (ARTOAJ). – 2018. – Vol. 141. – Issue 5. DOI: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931
36. Chong S., Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2004. – Vol. 14. – P. 692-696.
37. Chiras D. Human Biology: Health, Homeostasis, and the Environment. – N.Y.: Jones & Barlett Publ., 2002.
38. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease // Reprod. Toxicol. – 2007. – Vol. 23. – P. 297-307.
39. De Felici M., Kinger F.G., Farini D. et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death // Reprod. Biomed. Online. – 2005. – Vol. 10. – No. 2. – P. 182-191.
40. Doonan R., McElwee J.J., Mathijssens F. et al. Against the oxidative damage theory of ageing: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *C. elegans* // Gen. Develop. – 2009. – Vol. 22. – P. 3236-3241.
41. Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 629-656.
42. Faragher R.G.A., Sheerin A.N., Ostler E.L. Can we intervene in human aging? // Expert Reviews. – 2009. – Vol. 11. – P. 1-13.
43. Franzetti B., Schoehn G., Ebel C. et al. Characterization of a novel complex from halophilic archaeobacteria, which displays chaperone-like activities in vitro // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – No. 32. – P. 29906-29914.
44. Gianelli F. Mitochondria and the quality of human gametes // Amer. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P. 1535-1537.
45. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications // Transl. Res. – 2009. – Vol. 154. – No. 6. – P. 277-287.
46. Gluckman P.D., Hanson M.A. The developmental origins of the metabolic syndrome // Trends Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 15. – P. 183-187.
47. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. – 2000. – Vol. 51. – No. 6. – P. 887-898.
48. Heidinger B.J., Blount J.D., Boner W. et al. Telomere length in early life predict lifespan // Proc. Natl. Acad. Sci. National Acad. Sciences. – 2012. – Vol. 109. – P. 1-6.
49. Helfand S.L., Inouye S.K. Rejuvenating views of the aging process // Nat. Rev. Genet. – 2002. – Vol. 3. – P. 149-153.

50. Hemminki K., Lorenzo Bermejo J., Forwsi A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease // *Nat. Rev. Genet.* – 2006. – Vol. 7. – P. 958-965.
51. Holloszy J.O. Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet // *Mech. Aging Dev.* – 1998. – Vol. 100. – P. 211-219.
52. Hooven T.A., Yamamoto Y., Jeffer W.R. Bing cavefish and heat shock protein chaperones: a novel role HSP9a in lens apoptosis // *Int. J. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 48. – P. 731-738.
53. Jaenish R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 33. – P. 245-254.
54. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – No. 9. – P. 1299-1833.
55. Lee Y.K., Manalo D., Liu A.Y. Heat shock response, heat shock transcript HEAT-tion factor and cell aging // *Biol. Signals.* – 1996. – Vol. 5. – P. 180-191.
56. Lithgow G.J., White T.M., Melov S., Johnson T.E. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 7540-7544.
57. Mango S.E. Aging: generations of longevity // *Nature.* – 2011. – Vol. 479. – P. 302-303.
58. Marin R., Valet J.P., Tanguay R.M. Heat shock induces changes in the expression and binding of ubiquitin in senescent *Drosophila melanogaster* // *Dev. Genet.* – 1993. – Vol. 14. – P. 78-86.
59. Medvedev Z.A. On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanism. A review // *Mech. Aging Dev.* – 1981. – Vol. 17. – No. 4. – 331-359.
60. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R. et al. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // *Biogerontology.* – 2001. – Vol. 2. – P. 35-44.
61. Miglior F., Fleming A., Malchiodi F., Brito L.F., Martin P., Baes C.F.. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle // *J. Dairy Sci.* 2017, 100(12): 10251-10271. DOI: 10.3168/jds.2017-12968.
62. Novaković Ž., Aleksić S., Sretenović L. et al. Longevity of high-yielding cows // *Biotechnology in Animal Husbandry.* – 2009. – Vol. 25. – No. 5-6. – P. 645-654.
63. Nilsson E., Larsen G., Manikkam M., Guerrero-Bosanga C. et al. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – No. 4. – e36129.
64. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons // *Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 130. – No. 1. – P. 3-14.
65. Opsomer G., Van Eetvelde M., Kamal M., Van Soom A. Epidemiological evidence for metabolic programming in dairy cattle // *Reprod. Fertil.* – 2016. – Vol. 29. – No. – P. 52-57. DOI: 10.1071/RD16410.
66. Pang S., Curran S.P. Longevity and the long arm of epigenetics: Acquired parental marks influence lifespan across several generations // *Bioessays.* – 2012. – Vol. 34. – P. 652-654.
67. Pockey A.G. Heat shock proteins as regulation of the immune response // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 469-476.
68. Rasmussen U.F., Krstrup P., Kjaer M., Rasmussen H.N. Human skeletal muscle mitochondrial metabolism in youth and senescence no signs of functional changes in ATP formation and mitochondrial oxidative capacity // *Europ. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 446. – P. 270-278.
69. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation // *Aging Res. Rev.* – 2003. – Vol. 2. – P. 245-261.
70. Rodwell G.E.J., Sonu R., Zahn J.M. et al. A transcriptional profile of aging in the human kidney // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2. – No. 12. – P. 2191-2201.
71. Schumacher A., Petronis A. Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 310. – P. 81-115.
72. Seeker L.A., Hska J.J., Psifidi A., Wilbourn R.V. et al. Bovine telomere dynamics and the association between telomere length and productive lifespan // *Sci. Rep.* – 2018a. – Vol. 8. – No. 1. – Art. 12748. DOI: 10.1038/s41598-018-31185-z
73. Seeker L.A., Hska J.J., Psifidi A., Wilbourn R.V. et al. Longitudinal changes in telomere length and associated genetic parameters in dairy cattle analysed using random regression models // *PLoS ONE* 2018b 13(2): e0192864).
74. Tzschenke B. Attainment of thermoregulation as affected by environmental factors // *Poult. Sci.* – 2007. – Vol. 86. – No. 5. – P. 1025-1036.
75. Vanraden P.M., Wiggans G.R. Productive life evaluation: calculation, accuracy, and economic value // *J. Dairy Sci.* – 1995. – Vol. 78. – P. 631-638.

76. Vasseur E. Animal behavior and well-being symposium: optimizing outcome measures of welfare in dairy cattle assessment // *J. Anim. Sci.* – 2017. – Vol. 95. – No. 3. – P. 1365-1371. DOI: 10.2527/jas.2016.0880.
77. Vaupel J.W., Baudisch A., Dolling M. et al. The case for negative senescence // *Theor. Popul. Biol.* – 2004. – Vol. 65. – P. 339-351.
78. Vaupel J.W. Biodemography of human aging // *Nature*. – 2010. – Vol. 404. – No. 7288. – P. 536-542.
79. Walter C.A., Walter R.B., McCarrey J.R. Germline genomes – a biological fountain of youth? // *Sci. Aging Knowl. Environ.* – 2003. – Vol. 20. – No. 8. – P. 4.
80. Waterland R.A., Travisano K.G., Tahiliani K.G., Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity // *Int. J. Obes. (Lond.)* – 2008. – Vol. 32. – P. 1373-1379.
81. Wheeler J.G., Bieschke E.T., Tower J. Muscle-specific expression of *Drosophila* HSP70 in response to aging and oxidative stress // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 10408-10412.
82. Welch W.G., Suhan J.P. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress // *J. Cell Biol.* – 1986. – Vol. 103. – P. 2035-2052.
83. Zielinska E. How free radicals make us old // *The Scientist*. – 2008. – Vol. 19. – No. 5. – P. 37.

REFERENCES

1. Allison D.B., Miller R.A., Austad S.N. et al. Genetic variability in responses to caloric restriction in animals and in regulation of metabolism and obesity in humans. *J. Geront. Ser. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, 56(1): 55-65.
2. Bateson M. Cumulative stress in research animals: telomere attrition as a biomarker in a welfare context? *BioEssays*. 2016, 38: 201-212. DOI: 10.1002/bies.201500127
3. Bennet-Baker P.E., Wilkowski J., Burke D.T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics*. 2003, 165: 2005-2062.
4. Britt J.H., Cushman R.A., Dechow C.D., Dobson H., Humblot P., Hutjens M.F., Jones G.A., Ruegg P.S., Sheldon I.M., Stevenson J.S. Invited review: Learning from the future-A vision for dairy farms and cows in 2067. *J. Dairy Sci.* 2018, 101(5): 3722-3741. DOI:10.3168/jds.2017-14025.
5. Bozhkov A.I., Kolotova T.Yu., Volyanskii Yu.L. et al. [Epigenetic control, epigenetic inheritance and genome rearrangements]. In: *Nestabil'nost' genoma i epigeneticheskoe nasledovanie eukariot* (Genome instability and epigenetic inheritance of eukaryotes). Khar'kov: Oiko Publ., 2007. (In Russian)
6. Bozhkov A.I., Dlubovskaya V.L., Dmitriev Yu.V., Meshaikina N.I., Maleev V.F., Klimov E.M. [The possible role of "metabolic memory" in the formation of a response to stress factors in young and adult organisms]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2009, 22(2): 259-268. (In Russian)
7. Brekhman I.I. *Valeologiya - nauka o zdorov'e* (Valueology is the science of health). Moscow: Fizkul'tura i sport Publ., 1990. (In Russian)
8. Calabrese E.J., Baldwin L.A., Holland C.D. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment. *Risk Anal.* 1999, 19: 261-281.
9. 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.
10. Cherepanov G.G., Makar Z.N. Analysis of relationship between viability of cows, herd turnover rate, and milk production efficiency (system and algorithm modeling). *Russ. Agric. Sci.* 2015, 41(2-3): 166-170. DOI 10.3103/S106836741502007X
11. 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). DOI: 10.19080/ARTOAJ.2018.14.555931
12. Chistyakov V.A., Denisenko Yu.V. [Simulation of *Drosophila* aging in silico]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2010, 23(4): 557-563. (In Russian)
13. Chiras D. *Human Biology: Health, Homeostasis, and the Environment*. N.Y.: Jones & Barlett Publ., 2002.
14. Chong S., Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2004, 14: 692-696.
15. De Felici M., Kinger F.G., Farini D. et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death. *Reprod. Biomed. Online*. 2005, 10(2): 182-191.
16. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod. Toxicol.* 2007, 23: 297-307.
17. Doonan R., McElwee J.J., Mathijssens F. et al. Against the oxidative damage theory of ageing: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *C. elegans*. *Genes Develop.* 2009, 22: 3236-3241.
18. Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005, 45: 629-656.

19. Faragher R.G.A., Sheerin A.N., Ostler E.L. Can we intervene in human aging? *Expert Reviews*. 2009, 11: 1-13.
20. Franzetti B., Schoehn G., Ebel C. et al. Characterization of a novel complex from halophilic archaeobacteria, which displays chaperone-like activities in vitro. *J. Biol. Chem.* 2001, 276(32): 29906-14.
21. Gerasimchuk A.V. [Relation of signs of natural resistance to milk production, longevity and reproductive qualities of cows]. In: *Povyshenie geneticheskogo potentsiala molochnogo skota* (Increasing the genetic potential of dairy cattle). Moscow: Agropromizdat Publ., 1986, P. 179-183. (In Russian)
22. Gianelli F. Mitochondria and the quality of human gametes. *Amer. J. Hum. Genet.* 2001, 68: 1535-1537.
23. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl. Res.* 2009, 154(6): 277-287.
24. Gluckman P.D., Hanson M.A. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004, 15: 183-187.
25. Golubev A.G. [Problems of discussion of a question about the possibility of approaches to building a general theory of aging. III. Theory and practice of aging]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2009, 22(3) 387-400.
26. Golubovskii M.D. *Vek genetiki: Evolyutsiya idei i ponyatii* (The Age of Genetics: The Evolution of Ideas and Concepts). St. Petersburg: Borei Art Publ., 2000, 262 p. (In Russian)
27. Grodzinskii D.M., Voitenko V.P., Kutlyakhmedov Yu.A., Kol'tover V.K. *Nadezhnost' i starenie biologicheskikh system* (Reliability and aging of biological systems). Kiev: Naukova Dumka Publ., 1987, 176 p.
28. Guarente L., Kenion C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature*. 2000, 51(6): 887-898.
29. Heidinger B.J., Blount J.D., Boner W. et al. Telomere length in early life predict lifespan. *Proc. Natl. Acad. Sci. National Acad. Sciences*. 2012, 109: 1-6. <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1113306109>>
30. Helfand S.L., Inouye S.K. Rejuvenating views of the aging process. *Nat. Rev. Genet.* 2002, 3: 149-153.
31. Hemminki K., Lorenzo Bermejo J., Forwsi A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2006, 7: 958-965.
32. Holloszy J.O. Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet. *Mech. Aging Dev.* 1998, 100: 211-219.
33. Hooven T.A., Yamamoto Y., Jeffer W.R. Bing cavefish and heat shock protein chaperones: a novel role HSP9a in lens apoptosis. *Int. J. Dev. Biol.* 2004, 48: 731-738.
34. Jaenish R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 2003, 33: 245-254.
35. Karlikova G.G. [Genetic resistance to disease as a factor in increasing longevity. In: *Produktivnoe dolgoletie krupnogo rogatogo skota molochnykh porod (informatsionnyi obzor)* (Productive longevity of dairy cattle: information review). Podol'sk-Dubrovitsy: VIZh Publ., 2012, P. 18-34. (In Russian)
36. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest.* 2004, 114(9): 1299-1833.
37. Lee Y.K., Manalo D., Liu A.Y. Heat shock response, heat shock transcript HEAT-tion factor and cell aging. *Biol. Signals*. 1996, 5: 180-191.
38. Lithgow G.J., White T.M., Melov S., Johnson T.E. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1995, 92: 7540-7544.
39. Krut'ko A.N. [Approaches to the "General Theory of Health"]. *Fiziologiya cheloveka - Human Physiology*. 1994, 20(6): 34-42. (In Russian)
40. Kuznik B.I., Lin'kova N.S., Khavinson V.Kh. [Heat shock proteins, age-related changes, the development of thrombotic complications and peptide regulation of the genome (review of literature and own data)]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2011, 24(4): 539-552. (In Russian)
41. Kudrin A.G., Zagorodnev Yu.P. *Zootehnicheskie osnovy povysheniya pozhiznennoi produktivnosti korov* (Zootechnical basis for increasing the lifetime productivity of cows). Moscow: Kolos Publ., 2007, 95 p.
42. Lebedev I.N. [Epigenetic aspects of human embryonic development disorders]. *Ekologicheskaya genetika cheloveka - Human Ecological Genetics*. 2011, 9(3): 15-19. (In Russian)
43. Mango S.E. Aging: generations of longevity. *Nature*. 2011, 479: 302-303.
44. Marin R., Valet J.P., Tanguay R.M. Heat shock induces changes in the expression and binding of ubiquitin in senescent *Drosophila melanogaster*. *Dev. Genet.* 1993, 14: 78-86.
45. Medvedev Z.A. On the immortality of the germ line: genetic and biochemical mechanism. A review. *Mech. Aging Dev.* 1981, 17(4): 331-359.
46. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R. et al. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship. *Biogerontology*. 2001, 2: 35-44.

47. Miglior F., Fleming A., Malchiodi F., Brito L.F., Martin P., Baes C.F. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2017, 100(12): 10251-10271. DOI: 10.3168/jds.2017-12968.
48. Moskalev A.A. [Evolutionary views on the nature of aging]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2010, 23(1): 9-20. (In Russian)
49. Nikol'skii V.V. *Infektsiya i immunitet u sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh* (Infection and immunity in farm animals). Kiev: Urozhai Publ., 1974. (In Russian)
50. Nilsson E., Larsen G., Manikkam M., Guerrero-Bosanga C. et al. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS ONE*. 2012, 7(4): e36129.
51. Novaković Ž., Aleksić S., Sretenović L. et al. Longevity of high-yielding cows. *Biotechn. Anim. Husb.* 2009, 25(5-6): 645-654.
52. Novosel'tsev V.N., Arking R., Novosel'tseva Zh.A., Yashin A.I. [Interdisciplinary modeling of systemic mechanisms by reproduction and aging]. *Problemy upravleniya - Control Sciences*. 2004, 4: 27-40.
53. Novosel'tsev V.N., Novosel'tseva Zh.A., Yashin A.I. [Aging insects. II. Homeostatic model]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2000, 4: 132-140. (In Russian)
54. Novosel'tsev V.N., Novosel'tseva Zh.A. [Health, homeostasis and longevity]. *Uspekhi gerontologii - Advances in gerontology*. 2011, 24(4): 553-562. (In Russian)
55. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum. Genet.* 2011, 130(1): 3-14.
56. Opsomer G., Van Eetvelde M., Kamal M., Van Soom A. Epidemiological evidence for metabolic programming in dairy cattle. *Reprod. Fertil.* 2016, 29(1): 52-57. DOI: 10.1071/RD16410.
57. Ozernyuk N.D., Zotin A.I., Yurovitskii Yu.G. [Oogenesis as a model of evasion of a living system from a stationary state]. *Ontogenez - Developmental Biology*. 1971, 2(6): 565-571. (In Russian)
58. Pang S., Curran S.P. Longevity and the long arm of epigenetics: Acquired parental marks influence lifespan across several generations. *Bioessays*. 2012, 34: 652-654.
59. Pockey A.G. Heat shock proteins as regulation of the immune response. *Lancet*. 2003, 362: 469-476.
60. Proshina O., Loskutov N. [Herd Reproduction: Lost Page]. *Zhivotnovodstvo Rossii - Animal Husbandry in Russia*. 2011, 9: 40-41. (In Russian)
61. Rasmussen U.F., Krstrup P., Kjaer M., Rasmussen H.N. Human skeletal muscle mitochondrial metabolism in youth and senescence no signs of functional changes in ATP formation and mitochondrial oxidative capacity. *Europ. J. Physiol.* 2003, 446: 270-278.
62. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation. *Aging Res. Rev.* 2003, 2: 245-261.
63. Rodwell G.E.J., Sonu R., Zahn J.M. et al. A transcriptional profile of aging in the human kidney. *PLoS Biol.* 2004, 2(12): 2191-2201.
64. Sel'tsov V.I., Molchanova N.V., Kalievskaya G.F., Tokhov M.Kh. [Productive longevity is a comprehensive indicator in cattle breeding]. In: *Produktivnoe dolgoletie krupnogo rogatogo skota molochnykh porod (informatsionnyi obzor)* (Productive longevity is a comprehensive indicator in cattle breeding). Podol'sk-Dubrovitsy: VIZh Publ., 2012, P. 9-27. (In Russian)
65. Svetlov P. G. [The theory of critical periods of development and its importance for understanding the principles of environmental action on ontogeny]. In: *Voprosy tsitologii i obshchei fiziologii* (Questions of cytology and general physiology). Moscow: AN SSSR Publ., 1960, P. 263-285. (In Russian)
66. Svetlov P. G. [The role of external influences in the implementation of hereditary traits in ontogenesis]. In: *Problemy meditsinskoj genetiki* (Problems of Medical Genetics). Leningrad: Meditsina Publ., 1965, P. 106-136.
67. Schumacher A., Petronis A. Epigenetics of complex diseases: from general theory to laboratory experiments. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006, 310: 81-115.
68. Seeker L.A., Hska J.J., Psifidi A., Wilbourn R.V. et al. Bovine telomere dynamics and the association between telomere length and productive lifespan. *Sci. Rep.* 2018a, 8(1), Art. 12748. DOI: 10.1038/s41598-018-31185-z
69. Seeker L.A., Hska J.J., Psifidi A., Wilbourn R.V. et al. Longitudinal changes in telomere length and associated genetic parameters in dairy cattle analysed using random regression models. *PLoS ONE*. 2018b, 13(2): e0192864.
70. Tzschentke B. Attainment of thermoregulation as affected by environmental factors. *Poult. Sci.* 2007, 86(5): 1025-1036.
71. Uoddington K.Kh. [Osnovnye biologicheskie kotseptsii]. In: *Na puti k teoreticheskoi biologii. I. Prolegomeny* (Waddington C.H., Ed. Towards a theoretical biology. I. Prolegomena. IUBS Symposium. Birmingham: Aldine Publ., 1968). Moscow: Mir Publ., 1970, 181 p. (In Russian)

72. Vaiserman A.M., Voitenko V.P., Mekhova L.V. [Epigenetic epidemiology of age-related diseases]. *Ontogenez - Developmental Biology*. 2011, 42(1): 30-50. (In Russian)
73. Vanraden P.M., Wiggans G.R. Productive life evaluation: calculation, accuracy, and economic value. *J. Dairy Sci.* 1995, 78: 631-638.
74. Vasseur E. Animal behavior and well-being symposium: optimizing outcome measures of welfare in dairy cattle assessment. *J. Anim. Sci.* 2017, 95(3):1365-1371. DOI: 10.2527/jas.2016.0880.
75. Vaupel J.W., Baudisch A., Dolling M. et al. The case for negative senescence. *Theor. Popul. Biol.* 2004, 65: 339-351.
76. Vaupel J.W. Biodemography of human aging. *Nature*. 2010, 404(7288): 536-542.
77. Walter C.A., Walter R.B., McCarrey J.R. Germline genomes – a biological fountain of youth? *Sci. Aging Knowl. Environ.* 2003, 20(8): 4.
78. Waterland R.A., Travasano K.G., Tahiliani K.G., Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008, 32: 1373-1379.
79. Wheeler J.G., Bieschke E.T., Tower J. Muscle-specific expression of Drosophila HSP70 in response to aging and oxidative stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1995, 92: 10408-10412.
80. Welch W.G., Suhan J.P. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress. *J. Cell Biol.* 1986, 103: 2035-2052.
81. Yashin A.I., Ukraintseva S.V. [New ideas, methods and problems in modeling the demographic and epidemiological manifestations of aging]. *Problemy upravleniya - Control Sciences*. 2004, 4: 18-26.
82. Zielinska E. How free radicals make us old. *The Scientist*. 2008, 19(5): 37.
83. Zotin A.I. *Termodinamicheskii podkhod k problemam razvitiya, rosta i stareniya* (Thermodynamic approach to the problems of development, growth and aging). Moscow: Mir Publ., 1974, 184 p.

**Problems of prediction and increasing viability of productive animals:
integrative approach from the standpoint of developmental biology**

Cherepanov G.G.

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

ABSTRACT. The main reason for the shortened life span in highly productive animals is the lack of effective viability tests to include them in breeding indices and to monitor this trait in intensive technologies. In a retrospective analysis of breeding records of dairy cattle, it was previously shown that the average length of productive life in a cohort of cows can be predicted by data on culling rate at the first lactation (Cherepanov, 2018). This means that the potential for viability is formed at the stages of ontogenesis preceding the onset of reproductive activity. The aim of this work is to systematize the scientific results obtained in recent years in the field of developmental biology in order to substantiate the revealed regularities and to search for possible approaches for assessing viability *in vivo* and predicting the survival of highly productive animals. The main sections of the article are the health, homeostasis, homeoresis, age-related decline and epigenetic factors of viability (embryonic imprinting, DNA methylation, acetylation of histones, epimutations, heat shock proteins, rejuvenation system for germ cells, antioxidant defense system, cellular aging, telomere reproductive shortening). The analysis showed that potential candidates for the role of tests for an early assessment of viability and prediction of survival are more likely to be found among constitutive epigenetic factors. To extend the productive life, it is necessary to increase the “initial” value of viability (survival potential) by monitoring the physiological status of mothers and eliminating adverse abnormalities during the period of prenatal development, as well as conducting screening examinations in the periods preceding the onset of reproductive activity.

Keywords: *productive animals, dairy cows, health, length of productive life, forecasting, viability, epigenetics*

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2019, 4: 5-22

Поступило в редакцию: 02.10.2019

Получено после доработки: 24.10.2019

Черепанов Геннадий Георгиевич, д.б.н., с.н.с., тел. 8(961)124-31-10; 89611243110@mail.ru