

Количественные критерии оценки стадий постнатального периода развития млекопитающих

В современной физиологии развития принятым является положение о том, что организм в разные периоды онтогенеза проходит ряд стадий, каждая из которых характеризуется своими особенностями морфофункциональных взаимоотношений с окружающей средой [1]. В то же время, до сих пор недостаточно разработаны объективные, количественные, критерии деления постнатального периода развития организма на выраженные возрастные стадии. Кроме того, данные, касающиеся индивидуальной эволюции отдельных систем, органов и тканей, все еще требуют многих уточнений, так как отдельные этапы общей возрастной перестройки всего организма и частные колебания уровней развития его систем не всегда совпадают по времени [4].

Суммируя в этом плане данные, полученные многими авторами, и результаты собственных исследований, Аршавский [1] предлагает с понятием «период» связывать представление об очередном отрезке времени индивидуального развития, в пределах которого особенности физиологических отправления являются более или менее однородными. Период развития — временной интервал, в течение которого система остается тождественной самой себе, т. е. сохраняется число существенных, ведущих, элементов, структура их взаимосвязей и характер взаимодействия со средой. Переход с одного периода на другой автор обозначает как «переломный этап индивидуального развития». При этом происходит преобразование деятельности различных систем организма на новые уровни лабильности, обеспечивающие адаптацию к существенно новым условиям среды, с которыми он не взаимодействовал в предыдущие возрастные периоды.

Методика

На основании изложенных выше общетеоретических предпосылок нами предлагается формализованный метод выявления стадий развития биологических систем с количественным критерием оценки границ перехода между ними. Ранее подобная методика, основанная на оценке вариабельности признаков, была предложена Катинас и Быковым [10]. Однако понятия «период» и «критерии перехода» в данной работе могут допускать, по нашему мнению, неоднозначное толкование. С учетом этого попытаемся вначале дать операционное определение понятий «состояние системы», «однородность состояний» во времени и, связав эти определения с возможностью их количественно-наглядного представления, дать численные критерии деления длительного периода постнатального развития на отдельные стадии.

При изучении биологической системы ее состояния, применяя парциальные тесты, можно оценить по совокупности значений величин измеряемых параметров (признаков). Во время индивидуальной эволюции системы каждому моменту времени будет соответствовать свой набор этих величин. Примем, что однородными во времени являются последовательные состояния, при которых сохраняются соотношения в наборе величин, характеризующих признаки. Формально это означает выбор в качестве оценки однородности состояний системы на данном отрезке времени параметра, определяющего сходство в пределах линейного преобразования структур совокупности значений данного набора признаков на начальном и конечном моментах этого отрезка. Однако для представления в качестве наглядной «структуры»

значения величин измеренных признаков, в виде конгломерата первичных количественных данных, мало пригодны. Это связано с тем, что они измеряют разные свойства исследуемого объекта и при этом в различных единицах.

В нашей работе перевод исходных $x_i(t_k)$ значений величин изучаемых признаков в безразмерные стандартизированные $y_i(t_k)$ производится методом расчета значения нормированного отклонения по формуле [2]

$$y_i(t_k) = \frac{x_i(t_k) - \overline{x_i(t)}}{S_i(t)}, \quad (1)$$

где $x_i(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_i(t_k)$ и $S_i^2(t) = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N [x_i(t_k) - \overline{x_i(t)}]^2$ среднее значение

и среднеквадратичное отклонение i -го параметра за период t_1-t_N моментов исследования, причем $i=1, 2, \dots$ — нумерация параметров, $k=1, 2, \dots, N$ — последовательность замеров во времени.

Объединенные для каждого последовательно фиксированного момента времени t_k совокупности стандартизированных значений $y_i(t_k)$ будут представлять собой последовательности реализаций состояний системы, к которым могут быть применены обычные методы статистической оценки их вариаций во времени [11, 12]. Те же результаты можно представить в виде «профилей состояния», если по оси абсцисс отложить нумерацию изучаемых показателей, используя оси ординат в качестве шкалы нормированных отклонений этих показателей.

В рамках предложенного выше определения «однородности» мера подобия (сходства) рисунков последовательных во времени «профилей состояния» совокупности признаков каждой из систем дает наглядное представление о выраженности уровня «линейности» перехода состояния системы от момента времени t_k к состоянию в момент времени t_{k+1} . Он будет линейным, если несоответствия структур рисунков смежных во времени профилей системы лежат в пределах параллельного переноса или пропорционального изменения масштаба графиков, либо того и другого одновременно, что является свидетельством отсутствия резкой перестройки соотношений значений нормированных показателей системы при данном переходе.

Адекватной статистической оценкой меры сходства (линейности) является коэффициент линейной корреляции Пирсона, рассчитанный для каждой пары последующих реализаций [15] по формуле

$$R(t_k, t_{k+1}) = \frac{M \sum_{i=1}^M y_i(t_k) \cdot y_i(t_{k+1}) - \sum_{i=1}^M y_i(t_k) \cdot \sum_{i=1}^M y_i(t_{k+1})}{\sqrt{M \sum_{i=1}^M y_i^2(t_k) - \left[\sum_{i=1}^M y_i(t_k) \right]^2} \times \sqrt{M \sum_{i=1}^M y_i^2(t_{k+1}) - \left[\sum_{i=1}^M y_i(t_{k+1}) \right]^2}}, \quad (2)$$

где $y_i(t_k)$ и $y_i(t_{k+1})$ — стандартизированные значения i -го параметра в предыдущий и последующий моменты времени, M — число параметров для данной системы.

В связи с тем, что реальное число регистрируемых признаков обычно является «малой выборкой», оценку значимости выборочного коэффициента корреляции желательно проводить методом $\bar{Z}$ -преобразований Фишера [12]. В том случае, когда рассчитанная этим методом нижняя грань доверительных значений генеральной совокупности параметра $R(t_k, t_{k+1})$ будет меньше нуля, допустима гипотеза о том, что в промежуток времени между последовательностями реализаций состояний системы в моменты t_k и t_{k+1} произошла нелинейная перестройка совокупной структуры признаков, и этот интервал (t_k-t_{k+1}) явля-

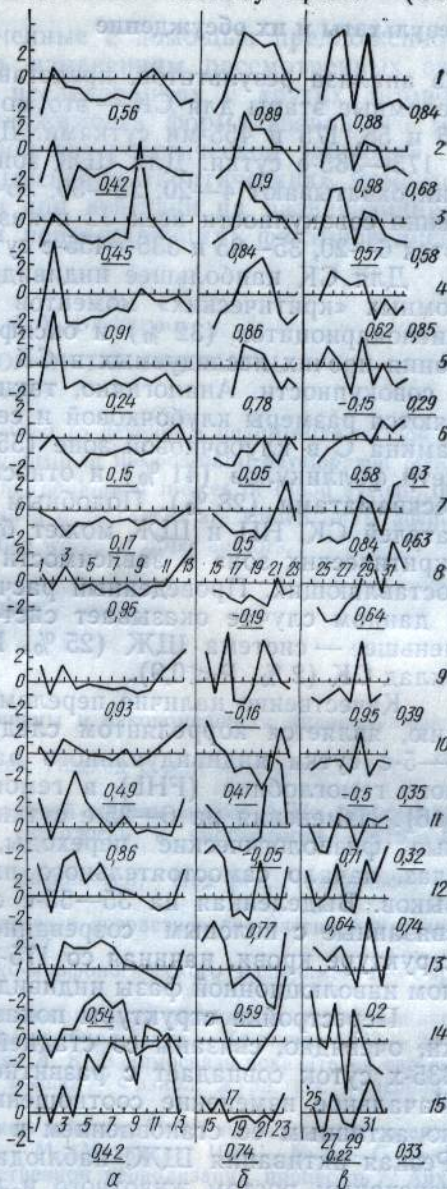
ется «переломным этапом» при переходе к последующей стадии индивидуального развития биосистемы.

Предлагаемый метод был апробирован в постнатальный период развития систем организма беспородных белых мышей (от 2 до 455 сут абсолютного возраста). Исследовали: систему крови (СК, $M=13$, нумерация показателей:

1 — число эритроцитов, 2 — ретикулоцитов, 3 — содержание гемоглобина, 4 — число лейкоцитов, 5 — общее число миелокариотцов, 6 — нейтрофильных клеток, 7 — эозинофилов, 8 — лимфоидных клеток, 9 — эритробластов, 10 — про- нормобластов, 11 — нормоцитов базофильных, 12 — нормоцитов полихроматофильных, 13 — непролиферирующих нормоцитов), надпочечники (НП, $M=10$, нумерация: 14 — ширина коры надпочечников, 15 — ширина клубочковой зоны, 16 — ширина сетчатой зоны, 17 — объем ядер клубочковой зоны, 18 — объем ядер пучковой зоны, 19 — объем ядер сетчатой зоны, 20 — содержание витамина С в клубочковой зоне, 21 — содержание витамина С в пучковой зоне, 22 — содержание витамина С в сетчатой зоне, 23 — относительное число деструктивных ядер) и щитовидную железу (ЩЖ, $M=9$, нумерация: 24 — размер фолликулов, 25 — высота тиреоидного эпителия, 26 — диаметр ядер тиреоцитов, 27 — относительное число (%) крупных фолликулов, 28 — число средних фолликулов, 29 — число мелких фолликулов,

Профили последовательных состояний системы крови (а), надпочечников (б) и щитовидной железы (в) беспородных мышей в постнатальный период развития:

1 — 2-е, 2 — 3-и, 3 — 4-е, 4 — 5-е, 5 — 6-е, 6 — 15-е, 7 — 20-е, 8 — 25-е, 9 — 30-е, 10 — 35-е, 11 — 55-е, 12 — 95-е, 13 — 175-е, 14 — 335-е, 15 — 455-е сутки. По оси абсцисс — значения показателей системы, по оси ординат — значения нормированного отклонения. Коэффициенты линейной корреляции, характеризующие меру сходства смежных профилей, обозначены цифрами между ними.



30 — число фолликулов неправильной формы, 31 — число фолликулов с дескваматами, 32 — относительное число (%) опустошенных фолликулов). Значения промежуточных временных точек t_k , в которых производили забор материала, были близки к рассчитанным по методике, предложенной Добровольским [6]. Число замеров во времени — $N=15$, конкретные моменты времени: 2, 3, 4, 5, 6, 15, 20, 25, 30, 36, 55, 95, 175, 335, 455 сут. Конкретные статистические значения исследуемых показателей приведены в ранее опубликованных работах [8, 9].

Графики профилей последовательных состояний показаны на рисунке. Нумерация точек по оси абсцисс соответствует нумерации показателей каждой из систем, приведенных ранее в тексте. Коэффициенты линейной корреляции $R(t_k, t_{k+1})$, характеризующие меру сходства смежных по вертикали профилей для моментов t_k и t_{k+1} , обозначены

цифрами между ними. Подчеркнуты недостоверные ($P < 0,95$) значения этого параметра, характеризующие «нелинейность перехода». Те же значения, рассчитанные по всем 32 показателям, даны на том же рисунке в колонке «сумма» (суммарная система — СС).

Результаты и их обсуждение

Из анализа результатов, представленных на рисунке, следует, что переломные этапы для СК — это моменты времени между 3 и 5, 6 и 25, 35 и 55, 175 и 455-ми сутками. Для НП таковыми являются 15—95-е и 175—335-е сутки. Для ЩЖ зоны достоверных структурных изменений охватывают 4—20, 25—30, 35—55 и 95—455-е сутки. При рассмотрении совокупности всех 32 показателей СС, как переломные выделяются 6—20, 35—95 и 335—455-е сутки.

Для СК наибольшее индивидуальное влияние на появление переломных «критических» моментов оказывают колебания содержания миелокариоцитов (32 %) и оксифильных нормобластов (30 %). Колебания прочих исследуемых в СК показателей дают свой вклад лишь в совокупности. Аналогично, такими показателями в системе НП являются размеры клубочковой и сетчатой зон (36 %) и содержание витамина С в клубочковой зоне (55 %). В системе ЩЖ — средний диаметр фолликулов (41 %) и относительное число (%) фолликулов с дескваматами (28 %). Подобным же образом, по корреляции Z-показателей СК, НП и ЩЖ может быть оценен вклад в появление СС «критических зон» в зависимости от наличия таковых в системах, ее составляющих. Проведенный расчет показал, что наибольшее влияние в данном случае оказывает система НП (43 %, $P = 0,95$), несколько меньшее — система ЩЖ (25 %, $P = 0,9$) и практически отсутствует вклад СК (2 %, $P < 0,9$).

Качественно наличие переломных моментов в СК, по нашему мнению, является коррелянтом следующих изменений. В СК мышей на 3—5-е сутки индивидуального развития происходит переход фетального гемоглобина (Fhb) в гемоглобин взрослого животного (HbA) [16]. Изменения на 6—25-е сутки, очевидно, отражают такие возрастные физиологические переходы, как появление шерсти, прорезание глаз, начало самостоятельного питания, появление локомоторных навыков. Выделенная на 35—55-е сутки стадия отражает в СК сдвиг, связанные с половым созреванием [14]. Изменения в совокупной структуре крови, начиная со 175-х суток, вероятно, обусловлены началом инволюционной фазы индивидуального развития.

Перестройка структуры показателей системы НП на 15—95-е сутки, очевидно, связаны со стадией полового созревания. Период 175—335-х суток совпадает с развитием инволюционных изменений [4, 5]. Начальное изменение соотношения показателей системы ЩЖ вызвано активным ее становлением в период постнатального развития [7]. Резкая активация ЩЖ, наблюдаемая с 25-х суток, обусловлена интенсивным ростом животного и далее половым созреванием, характеризующимся физиологической гиперфункцией ЩЖ [3]. Однако и с наступлением стадии половой зрелости ЩЖ подвергается существенной перестройке вплоть до старости, с чем, вероятно, и связано практическое отсутствие периодов стабильности.

Выделенные при анализе состояния СС изменения на 6—20, 35—95, 335—455-е сутки отражают, очевидно, переходы всего организма от младенческого состояния к детскому, взрослому и стареющему. Выраженность этих периодов отмечалась нами и при визуальном наблюдении за развитием организма исследуемой группы лабораторных животных. Так, отлипание ушей, появление шерсти, прорезание глаз происходило на 6—15-е сутки, переход на самостоятельное питание — на 18—25-е сутки, пубертатным периодом являются 30—60-е сутки, активной фазой половой зрелости — 6—8 мес, старение животных, по внешним признакам, начинается с 9—12-го месяца.

Незначительный вклад СК в возрастные изменения всего организма хорошо согласуется с представлением о гомеостатическом характере функционирования этой системы. Вклад НП и ЩЖ в характер общей периодизации, по полученным результатам, соответствует их деятельности как систем медленной и быстрой регуляции онтогенеза.

Таким образом, результаты, полученные с помощью предложенного метода, показали свою адекватность изменениям рассмотренных систем, отмеченным ранее в частных исследованиях у других авторов. Эта адекватность предполагает приложимость формализованного метода к рассмотрению индивидуальной онтогенетической эволюции и других систем организма с целью выяснения «критических» моментов их развития для учета их состояния при действии на развивающийся организм различных (в том числе и повреждающих) факторов внешней среды.

I. V. Migalkin, A. G. Kartashev, L. A. Ivanova, A. K. Baskuryan

QUANTITATIVE CRITERIA FOR ESTIMATION OF THE POSTNATAL MAMMALIAN DEVELOPMENT PERIOD STAGES

Methods of mathematical statistics have been used to develop a quantitative method for periodization of the systems of mammalian organism in the postnatal development period. The method has been evaluated as to 32 histomorphological indices of blood system, thyroid gland and adrenal glands. The distinguished dependences are shown to fit adequately the qualitative changes noted in the published works of other authors.

Research Institute of Biology and Biophysics
of V. V. Kuibyshev University, Ministry of Higher
and Secondary Special Education, Tomsk.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. — М.: Наука, 1982. — 269 с.
2. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. — М.: Мир, 1982. — 488 с.
3. Быков Б. Л. Возрастные изменения щитовидной железы мышей А/Не (морф. и гистол. исследования) // Архив анатомии гистологии и эмбриологии. — 1976. — 20, вып. 6. — С. 41.
4. Возрастная физиология (руководство по физиологии) / Под ред. Черниговского. — М.: Наука, 1975. — 395 с.
5. Волкова О. В., Пекарский М. П. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 237 с.
6. Добровольский Г. А. Планирование медико-морфологического эксперимента. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1984. — 128 с.
7. Зендеров В. З. Развитие щитовидной железы крыс и ее реакция на различные экстремальные воздействия: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Калинин, 1973. — 20 с.
8. Карташев А. Г., Тухватулин Р. Т., Баскурян А. К. Взаимосвязь показателей системы крови в постнатальном развитии белых мышей // Физиол. журн. им. Сеченова. — Л.: Наука, 1987. — 23, № 8. — С. 1094.
9. Карташев А. Г., Иванова Л. А. Хроническое действие ПеЭП на эндокринную систему белых мышей // Гигиена и санитария. — М.: Медицина, 1988. — № 5. — С. 9—12.
10. Катинас Г. С., Быков В. Л. Метод естественной периодизации процессов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1976. — 21, № 9. — С. 98.
11. Курицкий Б. Я. Математические методы в физиологии. — Л.: Наука, 1969. — 292 с.
12. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1973. — 343 с.
13. Лашенс Я., Сталиорайтите Е. Эндокринные железы новорожденного. — Вильнюс, 1969. — 98 с.
14. Пахряева Г. Н., Степанова Е. И. Морфологический состав центральных и периферических органов у мышей линии BAZB в постнатальном онтогенезе // Механизмы патологических реакций. — Томск, 1982. — Т. 2. — С. 142.
15. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Высшая школа, 1973. — 320 с.
16. Савченков Ю. И., Савченкова М. А. Количественные и качественные показатели эритрона в онтогенезе у крыс при врожденной недостаточности или гиперфункции надпочечников в эксперименте // Гуморальная реакция эритропоэза. — Красноярск, 1982. — С. 16—25.

Науч.-исслед. ин-т биологии и биофизики
Том. ун-та им. В. В. Куйбышева
М-ва высш. и сред. спец. образования
РСФСР, Томск

Материал поступил
в редакцию 20.02.90